

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE BEFUNDE BEI INSULINOMEN

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

VORGELEGT VON

ALEXANDER VON STÖLPNAGEL

1978

1979

Aus dem Pathologischen Institut der Universität
Düsseldorf (Dir. Prof. Dr. W. Hort)

Alexander von Stülpnagel

Elektronenmikroskopische Befunde bei Insulinomen

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf vorgelegt am 25. Januar 1978

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf.

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr. H. Reinauer

Referent

gez.: Prof.Dr. H. Müntefering

Korreferent

gez.: Prof.Dr. H.G. Goslar

INHALTSVERZEICHNIS

I	Einleitung	S. 2
II	Register der untersuchten Fälle	S. 3
III	Untersuchungsgut, Methoden	S. 4
IV	Kasuistiken	S. 7
V	Zusammenfassung der ultrastrukturellen Befunde	S. 59
VI	Diskussion	S. 62
VII	Zusammenfassung	S. 70
VIII	Verzeichnis der Bildlegenden	S. 72
IX	Lebenslauf	S. 80
X	Danksagung	S. 81
XI	Literaturverzeichnis	S. 82

EINLEITUNG

Die hier vorliegende Arbeit stellt nur einen Teil einer umfassenden Studie mehrerer Autoren über die Probleme der "Insulinome" dar. In dieser Studie, deren Veröffentlichung für einen späteren Zeitpunkt geplant ist, sollen klinische, biochemische und morphologische Aspekte bei Insulin produzierenden Tumoren und ihre Korrelation zueinander dargestellt und diskutiert werden.

In dem hiermit als Dissertationsarbeit vorgelegten Teil wird die Morphologie dieser Tumoren unter besonderer Berücksichtigung der Ultrastruktur dargestellt. Ziel der morphologischen Analyse ist einerseits die Klassifizierung der Tumoren nach der 1973 von Creutzfeldt und Mitarbeitern vorgeschlagenen Einteilung und zum anderen das Herausarbeiten weiterer morphologischer Kriterien und deren eventuelle Zuordnung zu klinischen Parametern.

REGISTER

<u>Fall</u>	<u>Patient</u>	<u>geboren</u>	<u>operiert</u>	<u>Diagnose</u>	<u>Tumortyp</u>	<u>Seite</u>
1	J.B.	30.10.35	6. 3.75	Karzinom	III	7-11, 63, 65
2	H.K.	23. 2.23	5. 3.75	Adenom	I	12-16, 69
3	G.M.	59	20. 2.75	Adenom	III	17-20, 63
4	P.K.	19.12.59	7. 5.75	Adenom	II	21-24, 63, 65
5	A.B.	27. 8.47	3.12.75	Adenom	?	25-29, 65, 66, 67
6	M.B.	11.12.35	30. 1.76	Adenom	III	30-35, 63, 65, 67, 68
7	M.D.	23.12.09	25. 2.76	Adenom	II	36-39, 63, 65
8	P.W.	12. 7.24	4. 3.76	Adenom	II	40-45, 63, 65
9a	E.W.	28. 1.08	19. 7.76	Adenom	III	46-50, 63, 65, 67
9b	E.W.	28. 1.08	20. 9.76	Karzinom	III	51-54, 63, 65, 67, 68
10	G.P.	22.12.12	13. 9.76	Adenom	I	55-58, 62, 65, 67

UNTERSUCHUNGSGUT

Die hier untersuchten Tumoren stammen von zehn Patienten, sieben Frauen und drei Männern, die in der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf operiert wurden. Eine Patientin mußte nach der Entfernung eines Adenoms (Nr. 9a) wegen erneuter Hypoglycämien ein zweites Mal operiert werden. Hierbei fand sich ein Karzinom (Nr. 9b).

Zwei Fälle (Nr. 2, 3) wurden im Diabetes Forschungsinstitut Düsseldorf voruntersucht. Die übrigen neun Fälle (Nr. 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9a, 9b, 10) wurden in der II. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf untersucht. In allen Fällen hat sich die klinische Diagnose eines Insulin produzierenden Tumors im Pankreas bestätigen lassen.

METHODEN

Unmittelbar nach der Entfernung des Tumors, wurden an mindestens sechs Stellen Gewebeproben für die histologische und elektronenmikroskopische Untersuchung entnommen.

Die für die Elektronenmikroskopie in Blöckchen von 1 - 3 mm Kantenlänge zerteilten Gewebeproben wurden in mit Zuckerpuffer versetzten, 3,5 %igem Glutaraldehyd vier Stunden lang bei 4 °C fixiert. Nach Waschen in Sörensen Zuckerpuffer fand eine Nachfixierung in 1,75 %igem Osmiumtetroxyd statt. Die Gewebeproben wurden dann in einer aufsteigenden Alkoholreihe gewaschen und anschließend in Araldit überführt.

Die Tumorpräparate zweier Patienten (Nr. 2, 3) wurden im Diabetes Forschungsinstitut Düsseldorf angefertigt. Nach vier- bzw. zweistündigem Fixieren in 2 %igem Glutaraldehyd und 2 %igem Formaldehyd und einer Nachfixierung in 2 %igem Osmiumtetroxyd wurde dieses Material in Epon 812 eingebettet.

Von jedem Tumor wurden mindestens sechs Gewebelöcke, bei makroskopisch ungleichmäßigem Gewebe bis zu zehn Blöcken, untersucht. Alle Schnitte wurden auf einem Reichert Om 3 Mikrotom in einer Dicke von 500 - 600 Å erstellt. Die mit Uranylacetat und

Bleicitrat kontrastierten Schnitte mikroskopierten und fotografierten wir an einem Elmiskop 101 von Siemens bei einer Strahlspannung von 60 KV.

Das für die Licht- und Fluoreszenzmikroskopie bestimmte Material wurde in zwei Fällen (Nr. 2, 3) in Formalin, in den anderen neun Fällen in Bouin'scher Lösung fixiert und anschließend in Paraplast eingebettet.

Die Darstellung von Insulin, Glukagon, Somatostatin und HPP (human-poly-peptide) erfolgte in den neun, mit Bouin'scher Lösung fixierten Fällen (Nr. 1, 4 - 10) durch indirekte Immunfluoreszenz. Dabei folgte einer Erstbeschichtung mit Anti - Insulin - Serum (Meerschweinchen) und mit Anti - Glukagon - Serum (Kaninchen) eine Zweitbeschichtung mit FITC - markiertem Anti - Kaninchen - und TRITC - markiertem Anti - Meerschweinchen - Immunglobulin. ⁺

Von allen Tumoren wurden außerdem Hämatoxilin - Eosin und Elastica - van - Gieson gefärbte Präparate angefertigt.

Zusätzlich wurden in einigen Fällen Kongorot- und Methylviolett-färbungen angefertigt.

⁺ Die Untersuchungen auf Somatostatin und HPP verdanken wir Herrn Prof. Forssmann.

KASUISTIKEN

Im folgenden werden die morphologischen Untersuchungsergebnisse der einzelnen Fälle jeweils geordnet nach licht- und fluoreszenzmikroskopischen und nach elektronenmikroskopischen Befunden dargestellt.

Fall 1 : J. B. - geboren 30.10.35
E.Nr. : 6087/75
operiert 6.3.75

Lichtmikroskopie :

Es stellt sich ein z.T. hyalinisiertes, narbiges Stroma mit breitflächiger Infiltration durch meist große und solide Komplexe eines epithelialen Geschwulstgewebes dar. Dieses ist teils bandförmig, stellenweise auch angedeutet drüsenförmig gewachsen. Zwischen den Tumorformationen liegen schmale Stromasepten mit dichtstehenden Kapillaren. Im Geschwulstgewebe findet sich stellenweise eine ausgeprägte Kernpolymorphie mit einzelnen Tumorrisenkerne und einzelnen Mitosen. An einer Stelle bricht das Tumorgewebe in ein Lymphgefäß ein.

Immunfluoreszenzmikroskopie :

Die Mehrzahl der Tumorzellen zeigt eine starke Bindung von fluoreszeinmarkiertem Anti-Insulin.

Beurteilung : Inselzellkarzinom

Elektronenmikroskopie :

Es finden sich nebeneinander Zellen mit hellem und mit dunklem Zytoplasma. Die Zellkerne sind rund bis oval, das Kernchromatin ist gleichmäßig verteilt. In den Zellen finden sich kleine, dichte, runde Granula. In einigen Zellen weisen die Granula zentrale Aufhellungszonen auf, die in der Abhängigkeit von der Richtung des Anschnittes von rundlicher oder länglicher Gestalt sein können, wobei eine fibrilläre Substruktur zu vermuten ist. Die Zellgrenzen sind überwiegend glatt, die Interzellularräume eng. Nur vereinzelt ragen in größere interzelluläre Räume Mikrovilli hinein. Es ist keine interzelluläre Substanz zu beobachten. Zwischen den infiltrativ gewachsenen Tumorzellen finden sich in Schnittebenen von Tumorrandgebieten normale endokrine Zellen des angrenzenden Inselgewebes.

Beurteilung : Typ III nach der Einteilung von
Creutzfeldt

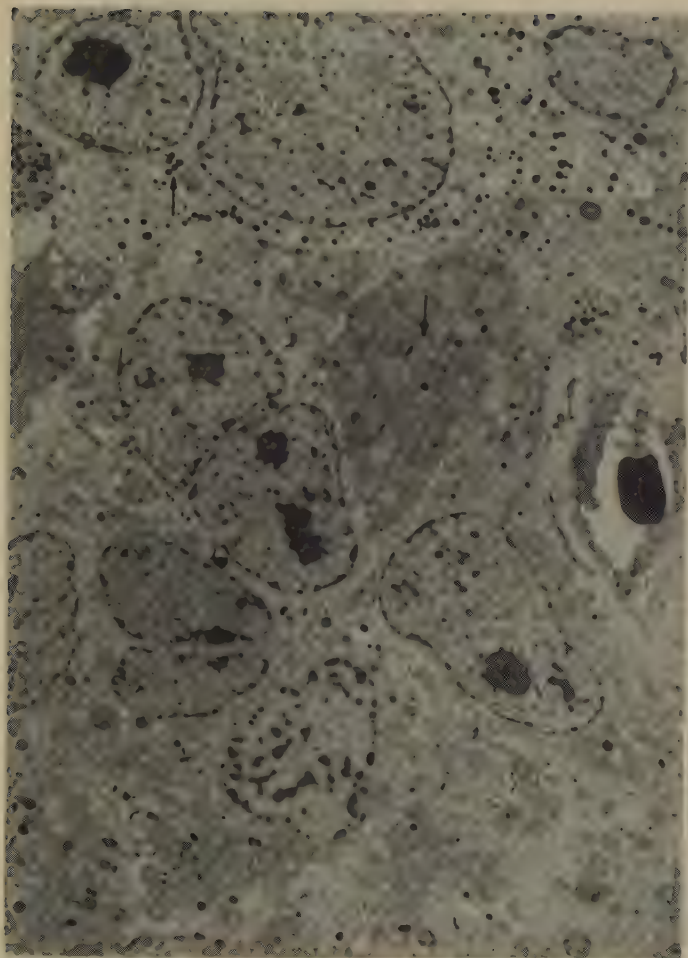


Abbildung 1: Areal eines Inselzellkarzinoms.
In fast allen Zellen kleine, dichte, runde, atypische
Granula. In der Bildmitte eine Zelle mit größeren,
weniger dichten Granula. Zahlreiche Mitochondrien.
Endvergrößerung 7 000 EM Vergrößerung 2 400
Typ III nach Creutzfeldt Fall 1 J.B.

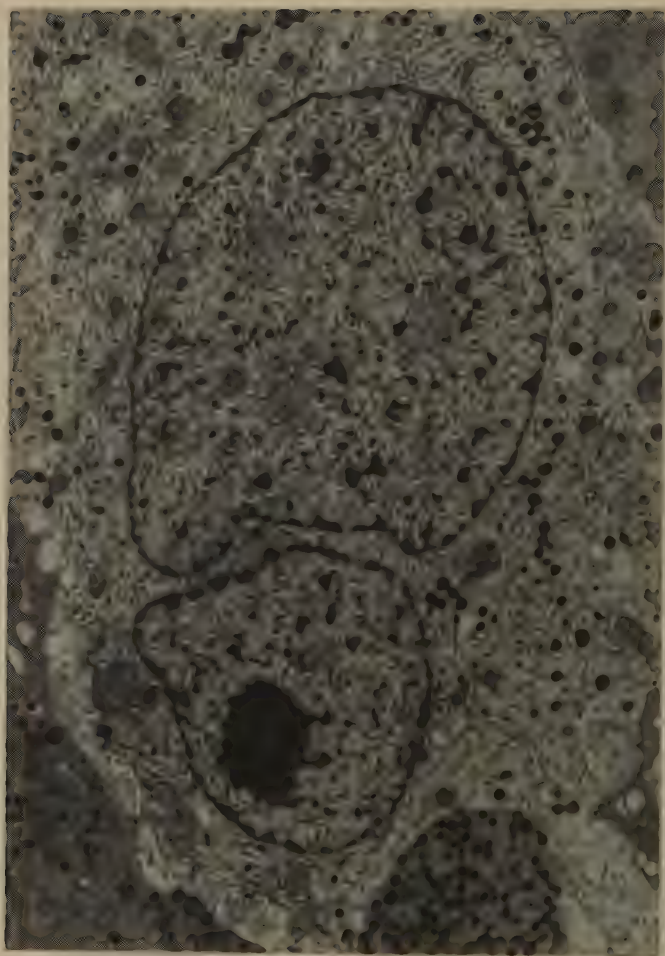


Abbildung 2: Anschnitt einer Karzinomzelle mit zahlreichen kleinen, dichten, runden, atypischen Granula. Ausschnitt aus Abbildung 1.

Endvergrößerung 12 000 EM Vergrößerung 2 400
Typ III nach Creutzfeldt Fall 1 J.B.

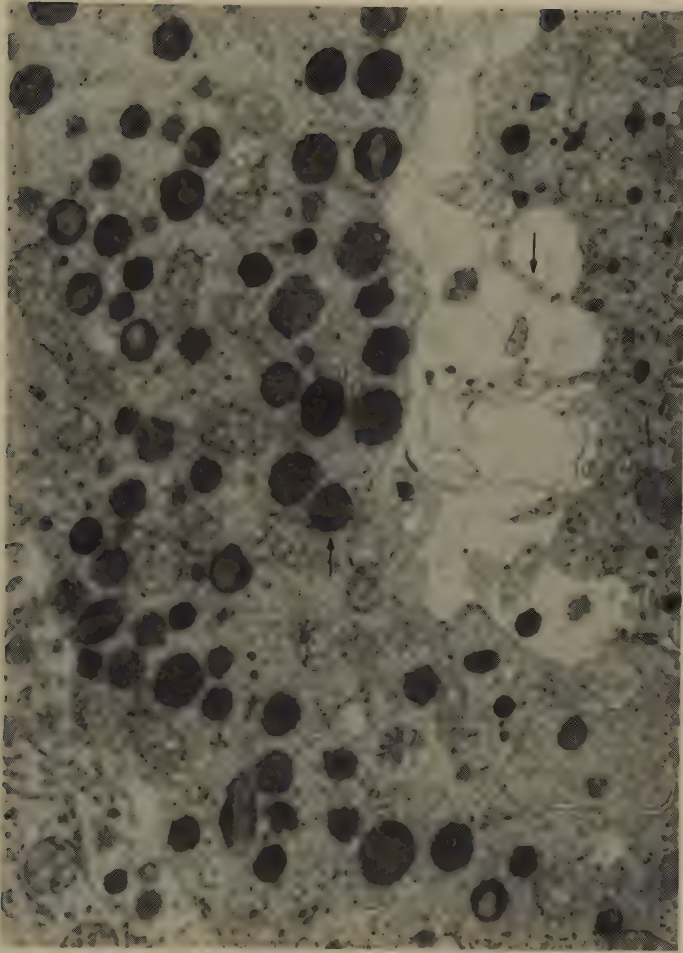


Abbildung 3: Anschnitt einer Karzinomzelle.
Granula mit rundlichen oder länglichen Aufhellungen,
z.T. mit einer angedeuteten fibrillären Substruktur
Links im Bild ein erweiterter Interzellularraum mit
Mikrovilli der aneinandergrenzenden Zellen.
Endvergrößerung 23 500 EM Vergrößerung 8 000
Typ III nach Creutzfeldt Fall 1 J.B.

Fall 2 : H. K. - geboren 23.2.23
E.Nr. : 5968/75
operiert 5.3.75

Lichtmikroskopie :

Neben etwas Pankreasgewebe ohne Inseln liegt ein scharf begrenzter, ovaler Knoten mit dichtem, teilweise hyalinisiertem Stroma. Dazwischen befinden sich unterschiedlich breite, solide Epithelstreifen, die zu unregelmäßigen Aufzweigungen neigen und stellenweise zwei Zelltypen erkennen lassen. Darunter sind einzelne Zellen mit größeren, dunkleren Kernen. In einer Schnittstufe liegt schließlich auch eine kleine Insel im angrenzenden Pankreasgewebe.

Immunfluoreszenzmikroskopie :

Sie war hier wegen Formalinfixierung nicht möglich.

Beurteilung : Trabekuläres Inselzelladenom mit
sklerosiertem Stroma

Elektronenmikroskopie :

Im Tumor finden sich Zellen mit hellem und mit dunklem Zytoplasma. Die Zellkerne zeigen ein teilweise verdichtetes Chromatin. Besonders in den dunklen Zellen finden sich häufig Vakuolen. In allen Zellen kommen in unterschiedlicher Zahl ausschließlich typische β - Granula vor. Die Zellgrenzen sind glatt. Einzelne Gruppen von Tumorzellen sind von unregelmäßig angeordneten Bündeln aus kollagenen Fasern umgeben.

Im angrenzenden Bindegewebe findet sich, von kollagenen Fasern umgeben, ein regelrechter Ausführungsgang. Innerhalb seiner Basalmembran sind zwei endokrine Zellen zu sehen. Die eine weist typische β - Granula auf, die andere hat kleine, dichte, runde Granula mit einer mäßig dicht anliegenden Membran.

Beurteilung : Typ I nach der Einteilung von
Creutzfeldt



Abbildung 4: Areal eines Inseldrüsenadenoms.
Zellen mit zahlreichen typischen B - Granula! Starke
Vakuolenbildung! im Zytoplasma. In der oberen rechten
Bilddecke kollagene Faserbündel.
Endvergrößerung 10 800 EM Vergrößerung 3 400
Typ I nach Creutzfeldt Fall 2 H.K.

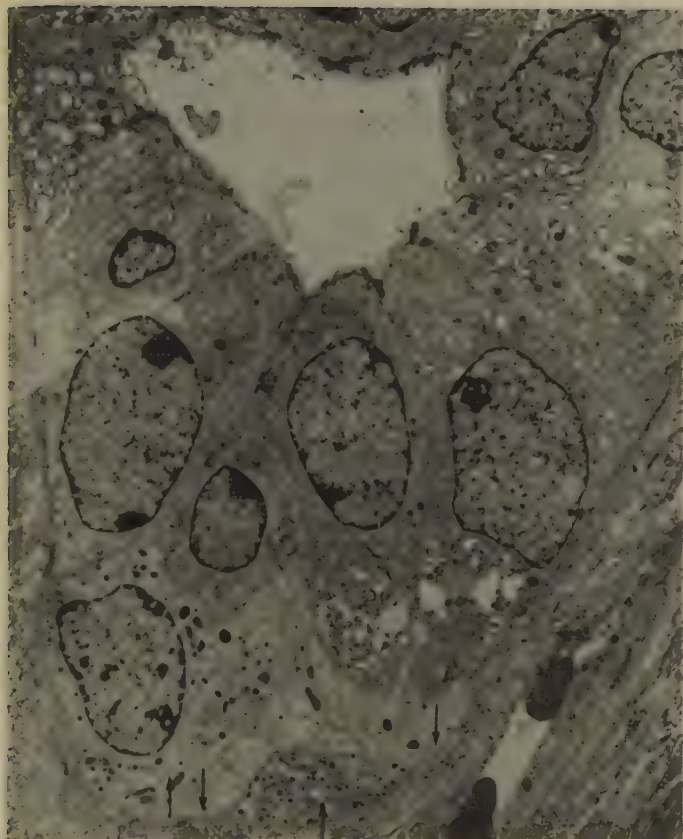


Abbildung 5: Areal aus dem sklerosierten Randgebiet eines Inselzelladenoms. In der unteren Bildhälfte zwei endokrine Zellen innerhalb der Basalmembran eines Ausführungsganges.

Endvergrößerung 6 000 EM Vergrößerung 2 400
Fall 2 H.K.



Abbildung 6: Anschnitt zweier endokriner Zellen innerhalb der Basalmembran eines Ausführungsganges. Die dunkle Zelle in der unteren Bildhälfte mit mehreren Granula, wie sie für B - Zellen typisch sind, die größere mit atypischen endokrinen Granula.

Endvergrößerung 14 000 IX Vergrößerung 5 000

Ausschnitt aus Abbildung 5 Fall 2 H.K.

Fall 3 : G. M. - geboren 1959
E.Nr. : 4687/75
operiert 20.2.75

Lichtmikroskopie :

Es handelt sich um fibrosiertes Pankreasgewebe und trabekulär gewachsenes Geschwulstgewebe. Dieses enthält zahlreiche feine, vakuolige Aufhellungen. Dazwischen befinden sich Leukozyteninfiltrate.

Immunfluoreszenzmikroskopie :

Sie war hier wegen Formalinfixierung nicht möglich.

Beurteilung : Trabekuläres Inselzelladenom

Elektronenmikroskopie :

Es finden sich Zellen mit hellem und mit dunklem Zytoplasma. Besonders die Zellen mit dunklem Zytoplasma haben vergrößerte Mitochondrien, vermehrt Vakuolen und Kerne mit verdichtetem Chromatin. Die Zellen mit hellem Zytoplasma haben einen runden bis ovalen Kern mit fein verteiltem Chromatin. Die Granula sind rund, ihre Membran liegt dem elektronendichten, runden Innenkörper bis auf einen schmalen Spaltraum dicht an. Alle Zellen haben nur solche Granula; ihre Anzahl ist von Zelle zu Zelle unterschiedlich.

Die Zelloberfläche ist glatt, die Interzellularsubstanz nicht vermehrt.

Beurteilung: Typ III nach der Einteilung von
Creutzfeldt

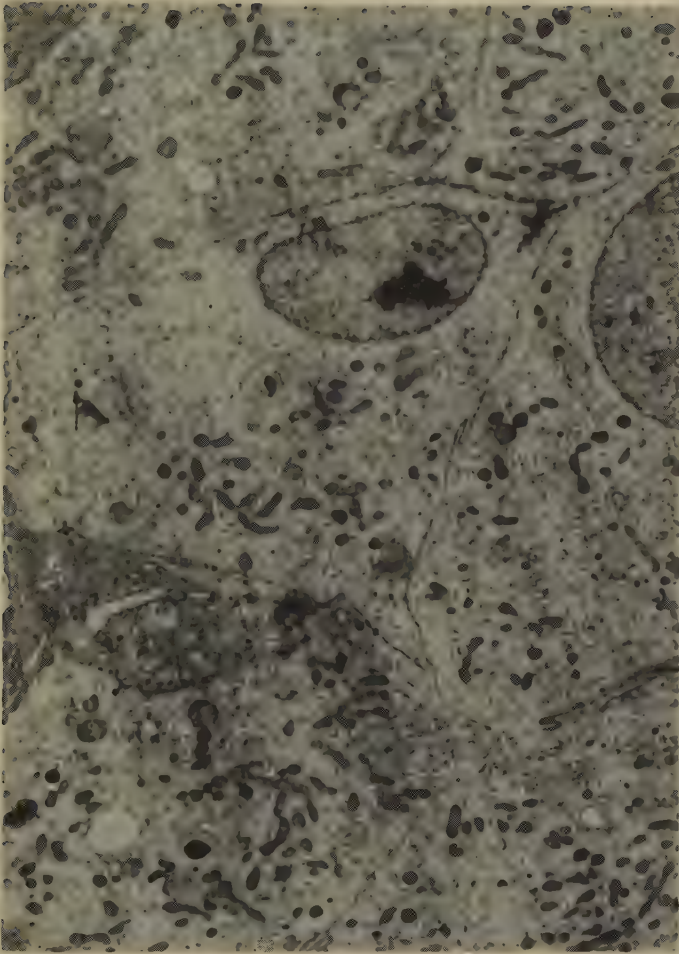


Abbildung 7: Areal eines Inselzelladenoms.
Mehrere Zellen mit sehr wenigen, dichten, runden
atypischen Granula. Z.T. zahlreiche Mitochondrien.
Endvergrößerung 9 500 EM Vergrößerung 2 400
Typ III nach Creutzfeldt Fall 3 G.M.



Abbildung 8: Anschnitt mehrerer Adenomzellen mit sehr dichten, runden, atypischen Granula; geringer Spalt-
raum zwischen Innenkörper und Membran des Granulum.
Endvergrößerung 15 000 EM Vergrößerung 6 000
Typ III nach Creutzfeldt Fall 3 G.M.

Fall 4 : P. K. - geboren 19.12.59
E.Nr. : 11757/75
operiert 7.5.75

Lichtmikroskopie :

Es stellt sich ein stark vernarbtes Pankreasgewebe mit Übergang in Kapselgewebe dar. Darunter liegen breite Bänder eines epithelialen Geschwulstgewebes mit relativ ruhigem Kernbild. In breiten Bändern sind gelegentlich kleine Rosetten zu sehen. Die Geschwulstformationen gehen im Zentrum des Tumors auch in schmale Trabekel über. Die Kapsel ist nicht eindeutig infiltriert. Es sind keine sicheren Invasionen im Gefäß zu beobachten.

Immunfluoreszenzmikroskopie :

Alle Tumorzellen zeigen eine starke Bindung von fluoreszeinmarkiertem Anti - Insulin.

Beurteilung : Solides bis trabekuläres Inselzelladenom

Elektronenmikroskopie :

Es finden sich Zellen mit hellem und mit dunklem Zytoplasma. Die Zellkerne sind rund bis oval, das Kernchromatin ist teilweise verdichtet. In den Nukleoli sind helle Einschlußkörper zu beobachten. Typische β - Granula sind nur in wenigen Zellen zu finden. In den meisten Zellen kommen dagegen runde, homogene, dichte Granula mit einer eng anliegenden Membran vor. Die Zellgrenzen sind überwiegend leicht gewellt. Die Interzellulärsubstanz ist nicht vermehrt.

Beurteilung : Typ II nach der Einteilung von
Creutzfeldt



Abbildung 9: Areal eines Inselzelladenoms.

Die Zellen teils mit hellem, teils mit dunklem Zytoplasma. Eine dunkle Zelle mit typischen β - Granula! im oberen Bilddrittel. Die übrigen Zellen mit unterschiedlich vielen, kleinen, dichten, atypischen Granula! und mit zahlreichen Mitochondrien.

Endvergrößerung 5 300 EM Vergrößerung 1 600

Typ II nach Creutzfeldt Fall 4 P.K.

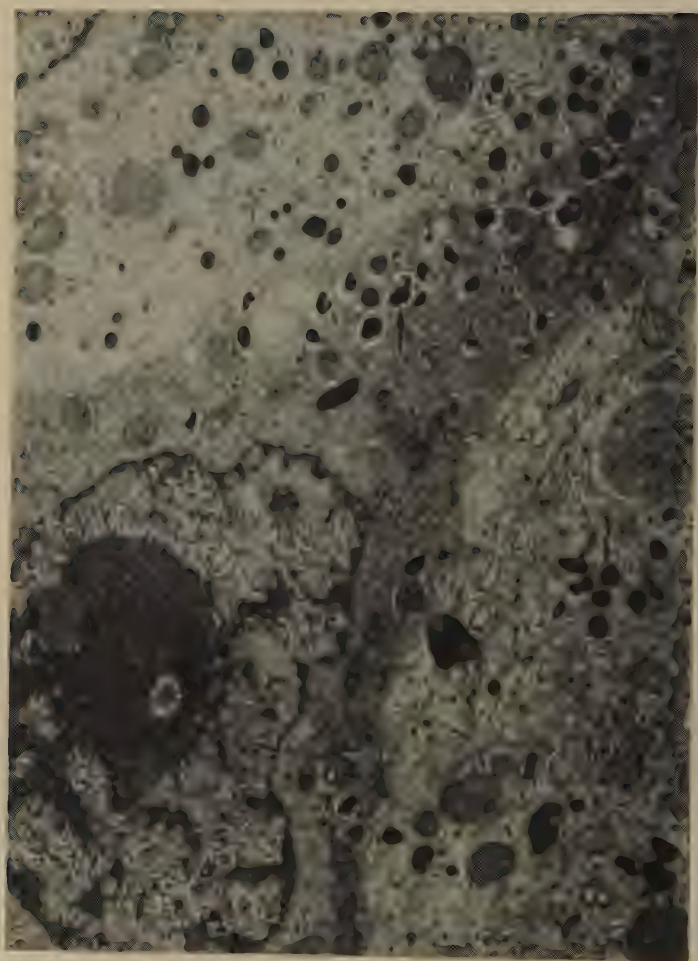


Abbildung 10: Anschnitt einer Adenomzelle.
Typische β - Granula mit polygonalen Innenkörpern.
Atypische, dichte, runde Granula in den angrenzenden Adenomzellen. Ausschnitt aus Abbildung 9.
Endvergrößerung 18 000 EM Vergrößerung 6 000
Typ II nach Creutzfeldt Fall 4 P.K.

Fall 5 : A. B. - geboren 27.8.47
 E.Nr. : 30173/75
 operiert 3.12.75

Lichtmikroskopie :

Neben schmalen, vernarbten Pankreasgewebestreifen befindet sich eine breite Bindegewebskapsel mit eingemauerten ortsständigen Gangstrukturen. Neben der Kapsel liegt solide gewachsenes, epitheliales Geschwulstgewebe, das in Ballen und in breiten Streifen angeordnet ist. Die Tumorzellen sind polygonal und relativ gleichförmig. In einzelnen Tumorzellen kommen hyaline Tropfen vor. Das Kernbild ist gleichförmig und zeigt keine Mitosen. Im Bereich der Kapsel befindet sich ein Lymphgefäß, unter dem Endothel ein kleiner Epithelzapfen.

Immunfluoreszenzmikroskopie :

Die Tumorzellen zeigen überwiegend nur eine schwache Bindung von fluoreszeinmarkiertem Anti - Insulin; nur wenige, einzelne Zellen zeigen eine deutliche Markierung.

Beurteilung : Solides Inselzelladenom

Elektronenmikroskopie :

Es finden sich Zellen mit hellem und mit dunklem Zytoplasma. Die Zellkerne sind in ihrer Form unregelmäßig und zeigen gering Verdichtungen des Kernchromatins. Nur vereinzelt kommen Zellen mit wenigen typischen β - Granula vor. In den meisten Zellen sind keine Granula zu erkennen, in einigen wenigen Zellen kommen jedoch auch runde, dichte Granula vor. Die Mitochondrien sind vermehrt und teilweise vergrößert. Die Tumorzellen haben an ihrer gesamten Oberfläche zahlreiche Mikrovilli. Diese reichen weit in die verbreiterten Interzellularräume hinein und verschränken sich dort miteinander. Eine Vermehrung der Interzellularsubstanz ist nicht zu beobachten.

Beurteilung : Eine Einteilung nach dem von
Creutzfeldt angegebenen Schema
ist nicht möglich.

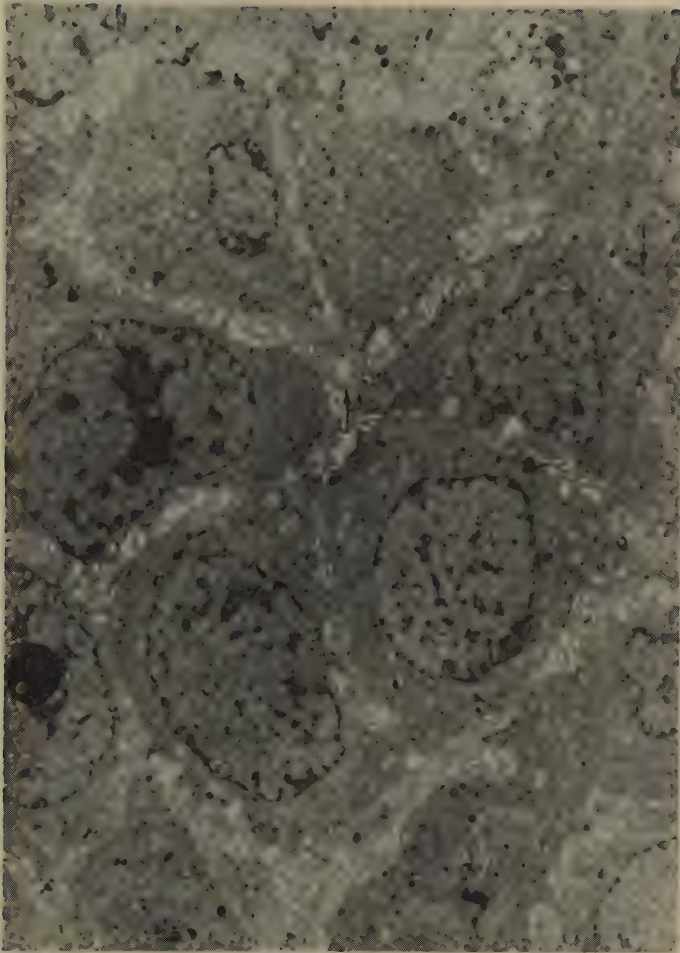


Abbildung 11: Areal eines Inselzelladenoms.
Zellen mit sehr wenigen atypischen Granula. Zahlreiche Mikrovilli an der gesamten Zelloberfläche. Verbreiteter Interzellularraum.

Endvergrößerung 5 400 · EM Vergrößerung 2 000
Die Befunde erlauben keine eindeutige Zuordnung zu den von Creutzfeldt vorgeschlagenen Tumortypen.

Fall 5 A.B.

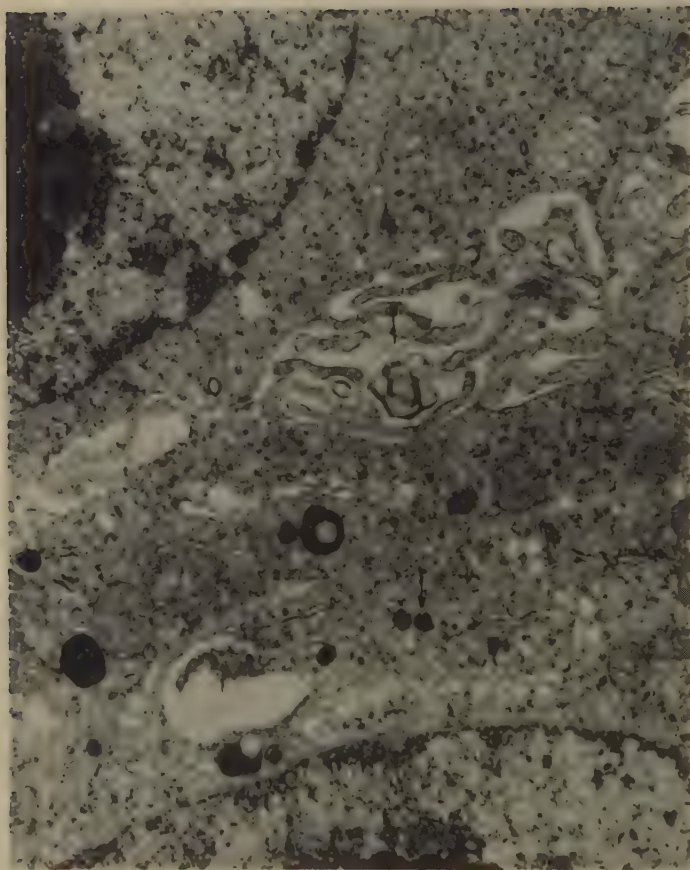


Abbildung 12: Anschnitt zweier Adenomzellen mit ausgeprägten Mikrovilli und verbreitertem Interzellularraum. In der rechten Bildhälfte eine Zelle mit sehr wenigen, dichten, runden, atypischen Granula.

Endvergrößerung 24 400 EM Vergrößerung 4 000

Die Befunde erlauben keine eindeutige Zuordnung zu den von Creutzfeldt vorgeschlagenen Tumortypen.

Fall 5 A.B.



Abbildung 13: Areal eines Inselzelladenoms.

Zellen mit starker Mikrovillusbildung. In der Bildmitte eine Tumorzelle mit mehreren typischen B - Granulat. Die umliegenden Zellen ohne, oder nur mit wenigen kleinen, dichten, runden, atypischen Granulat.
Endvergrößerung 12 200 EM Vergrößerung 4 000
Die Befunde erlauben keine eindeutige Zuordnung zu den von Creutzfeldt vorgeschlagenen Tumortypen.

Fall 5 A.B.

Fall 6 : M. B. - geboren 11.12.35
E.Nr. : 2634/76
operiert 30.1.76

Lichtmikroskopie :

Es stellen sich neben normalem Pankreasgewebe unregelmäßig begrenzte Komplexe eines trabekulär gewachsenen Geschwulstgewebes dar. Die einzelnen Zellstreifen werden durch weitlumige Gefäße unterbrochen. Die Tumorzellen zeigen etwas anisometrische Kerne mit exzentrischer Lage in einem körnigen Zytoplasma.

Immunfluoreszenzmikroskopie :

Die überwiegende Zahl der Tumorzellen zeigt eine starke Bindung von fluoreszeinmarkiertem Anti - Insulin. Einige Zellen zeigen eine Bindung von fluoreszeinmarkiertem Anti - Glukagon.

Beurteilung : Inselzelladenom mit einzelnen Glukagon produzierenden Zellen.

Elektronenmikroskopie :

Es finden sich Zellen mit hellem und mit dunklem Zytoplasma. Die Zellkerne sind unregelmäßig geformt und haben teils ein dichtes, gleichmäßiges, teils ein unregelmäßig verdichtetes Chromatin. Die Granula sind dicht und rund, ihre Membran liegt dem Innenkörper teils sehr eng, teils auch weniger eng an. Die Zelloberfläche der meisten Zellen ist eben. An einigen Stellen ist jedoch eine starke Verbreiterung der interzellulären Räume zu beobachten, in die lange Zellfortsätze hineinragen. Es kommen sowohl um Gefäße als auch zwischen den Tumorzellen größere Mengen einer fein-fibrillären, wolkigen Interzellulärsubstanz vor. In dem ganzen Tumor findet sich eine typische B-Zelle, die von Tumorzellen umwuchert ist.

Beurteilung : Typ III nach der Einteilung von
Creutzfeldt



Abbildung 14: Areal eines Inselzelladenoms.
Zellen mit wenigen atypischen Granula, ↓ z.T. auch
ohne Granula. Perivaskuläre Ablagerung einer fein-
fibrillären, wolkigen Interzellularsubstanz
Endvergrößerung 7 000 EM Vergrößerung 2 400
Typ III nach Creutzfeldt Fall 6 M.B.

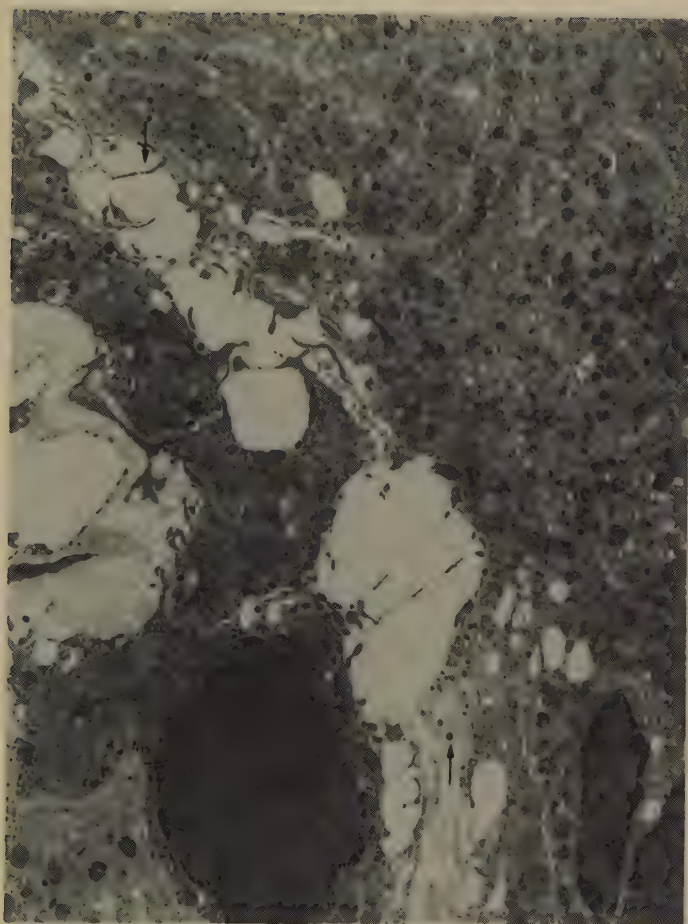


Abbildung 15: Areal eines Inselzelladenoms.
Zellen mit dichten, runden, atypischen Granula in unterschiedlicher Anzahl. In der Bildmitte ein erweiterter Interzellularraum mit Mikrovilli der angrenzenden Zellen. Perivaskuläre Ablagerung einer fein-fibrillären, wolkigen Interzellularsubstanz.
Endvergrößerung 12 000 EM Vergrößerung 4 000
Typ III nach Creutzfeldt Fall 6 M.B.



Abbildung 16: Areal aus dem Randgebiet eines Inselzelladenoms. Tumorzellen mit atypischen Granulat. In der unteren rechten Bildecke eine Zelle mit zahlreichen typischen Z-Granula, vermutlich zu dem angrenzenden normalen Inselgewebe gehörend.
Endvergrößerung 4 000 EM Vergrößerung 1 600
Typ III nach Creutzfeldt Fall 6 M.B.

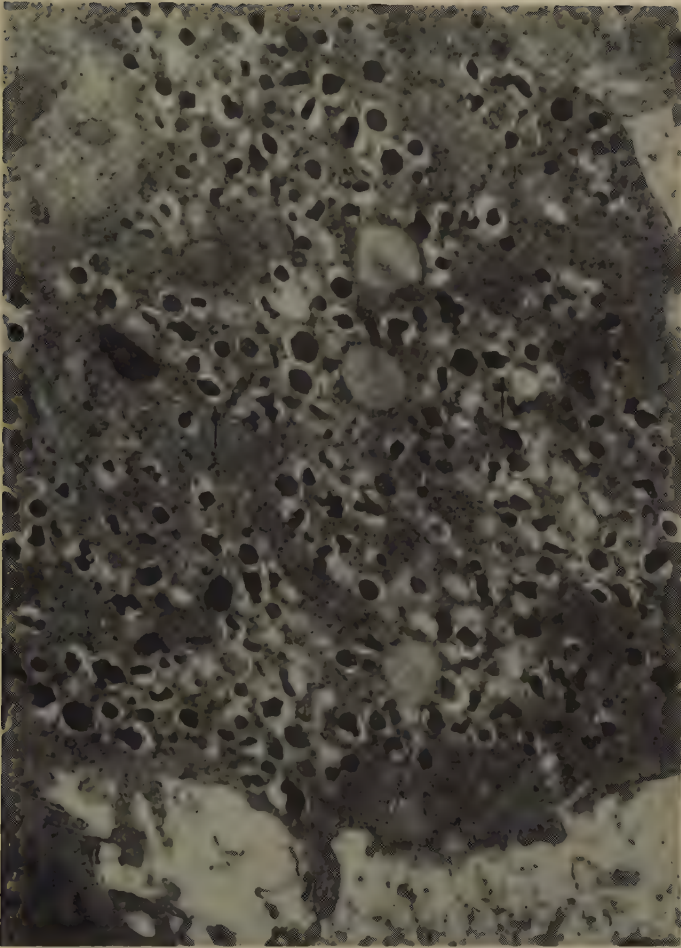


Abbildung 17: Anschnitt einer Zelle mit zahlreichen typischen β - Granula in allen Reifungsstadien, vermutlich zu dem angrenzenden normalen Inselgewebe gehörend.

Endvergrößerung 23 000 EM Vergrößerung 8 000
Fall 6 M.B.

Fall 7 : M. D. - geboren 23.12.09
E.Nr. : 5239/76
operiert 25.2.76

Lichtmikroskopie :

Es stellt sich ein epitheliales Tumorgewebe dar, das überwiegend in breiten, soliden Formationen gewachsen ist und das stellenweise einen angedeutet trabekulären Aufbau zeigt. Die Tumorformationen sind von breiten septenartigen Bindegewebszügen unterbrochen. Die Tumorzellen zeigen ovale bis runde Kerne von z.T. erheblichen Größenunterschieden mit wechselndem, überwiegend starkem Chromatingehalt. Auch das Zytoplasma zeigt Größenunterschiede. Neben den meist scharf gegen das Stroma abgesetzten Tumorzapfen finden sich immer wieder feine Aufsplitterungen und Gruppen von Tumorzellen, die das Stroma durchsetzen und gegen Gefäße vorgewachsen sind. Ein sicherer Gefäßeinbruch ist nicht zu beobachten. Vereinzelt finden sich Mitosen, relativ häufig jedoch Riesenkerne.

Immunfluoreszenz :

Die Tumorzellen zeigen eine unterschiedlich starke Bindung von fluoreszeinmarkiertem Anti - Insulin.

Beurteilung : Teils solide, teils trabekulär
gewachsenes Inselzelladenom mit
erheblichen Zellatypien.

Elektronenmikroskopie :

Es finden sich Zellen mit hellem und mit dunklem
Zytoplasma. Die Zellkerne sind unregelmäßig, teil-
weise ist das Kernchromatin verdichtet. Ein Teil
der Tumorzellen weist typische β - Granula auf.
Andere dagegen haben kleine, dichte, runde Granula
mit einer eng anliegenden Membran. Nur teilweise
sind die interzellulären Räume erweitert, in die
dann wenige Zellfortsätze hineinragen. An mehreren
Stellen ziehen kollagen Faserbündel durch die Tumor-
zellhaufen.

Beurteilung : Typ II nach der Einteilung von
Creutzfeldt

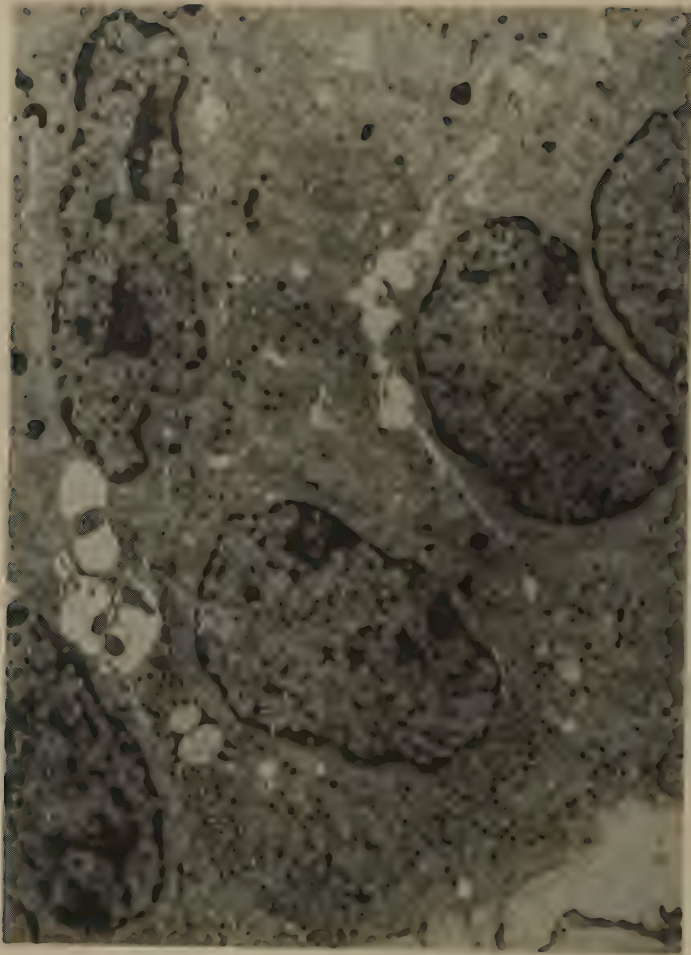


Abbildung 18: Areal eines Inselzelladenoms.

Am rechten Bildrand und in der linken unteren Ecke je eine Zelle mit typischen β -Granula! in verschiedenen Reifungsstadien, dazwischen eine Zelle mit zahlreichen dichten, homogenen, ründlichen, atypischen Granula! z.T. leicht erweiterte Interzellularräume mit einzelnen Mikrovilli der angrenzenden Zellen.

Endvergrößerung 8 500 EM Vergrößerung 2 400

Typ II nach Creutzfeldt Fall 7 M.D.

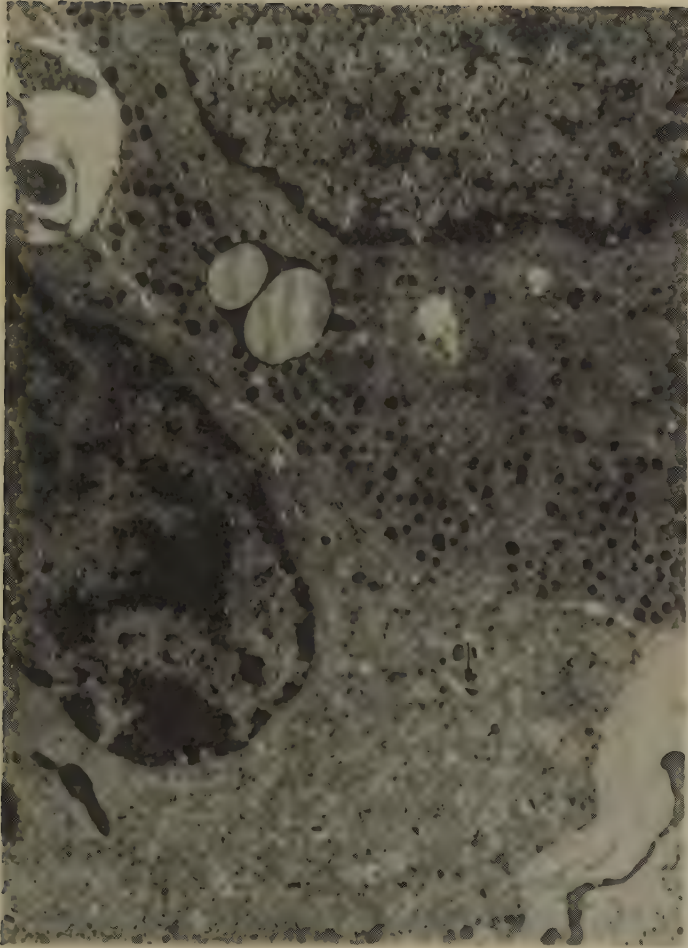


Abbildung 19: Anschnitt zweier Adenomzellen.

In der oberen Bildhälfte eine Zelle mit zahlreichen dichten, rundlichen, atypischen Granula. In der unteren Bildhälfte eine Zelle mit typischen β - Granula, überwiegend in einem frühen Reifungsstadium.

Ausschnitt aus Abbildung 18.

Endvergrößerung 17 000 EM Vergrößerung 6 000

Typ II nach Creutzfeldt Fall 7 M.D.

Fall 8 : P. W. - geboren 12.7.24
E.Nr. : 5901/76
operiert 4.3.76

Lichtmikroskopie :

Neben Anteilen von Pankreasgewebe mit regelrechten exokrinen Drüsen und Inseln stellt sich ein teils solides, vorwiegend aber tabekulär gewachsenes Tumorgewebe dar, das von breiten, septenartigen Bindegewebstreifen durchzogen ist. Die Tumorzellen sind isometrisch und zeigen rundliche bis ovale, mäßig chromatinreiche Kerne. Mitosen werden nicht beobachtet. Das Kernbild ist ruhig. An einer Stelle findet sich eine leichte Aufsplitterung des Tumorgewebes und ein Vorwachsen der Tumorzellen gegen ein Gefäß, dessen Wand jedoch intakt ist.

Immunfluoreszenzmikroskopie :

Die überwiegende Zahl der Tumorzellen zeigt eine starke Bindung von fluoreszeinmarkiertem Anti - Insulin. Einzelne Zellen zeigen auch eine Bindung von fluoreszeinmarkiertem Anti - Glukagon bzw. Anti - Somatostatin.

Beurteilung : Vorwiegend trabekuläres Inselzelladenom mit einzelnen Glukagon und Somatostatin produzierenden Zellen.

Elektronenmikroskopie :

Es finden sich Zellen mit hellem und mit dunklem Zytoplasma. Die Zellkerne sind meist unregelmäßig und weisen Chromatinverdichtungen auf. Vereinzelt kommen Kerne mit fibrillären Einschlüssen vor. Neben agranulären Zellen finden sich sowohl Zellen mit typischen β - Granula, wie auch mit dichten, rundlichen Granula, die eine unterschiedlich eng anliegende Membran aufweisen. Die Zelloberfläche ist überwiegend glatt und zeigt nur vereinzelt Mikrovilli. Um die Gefäße findet sich vermehrt eine fein-fibrilläre, wolkige Interzellulärsubstanz. Im sklerosierten Randgebiet des Tumors liegt eine A-Zelle, im Tumor selbst eine Zelle mit kommaförmigen Granula. Hierbei handelt es sich am ehesten um eine EC-Zelle.

Beurteilung : Typ II nach der Einteilung von
Creutzfeldt

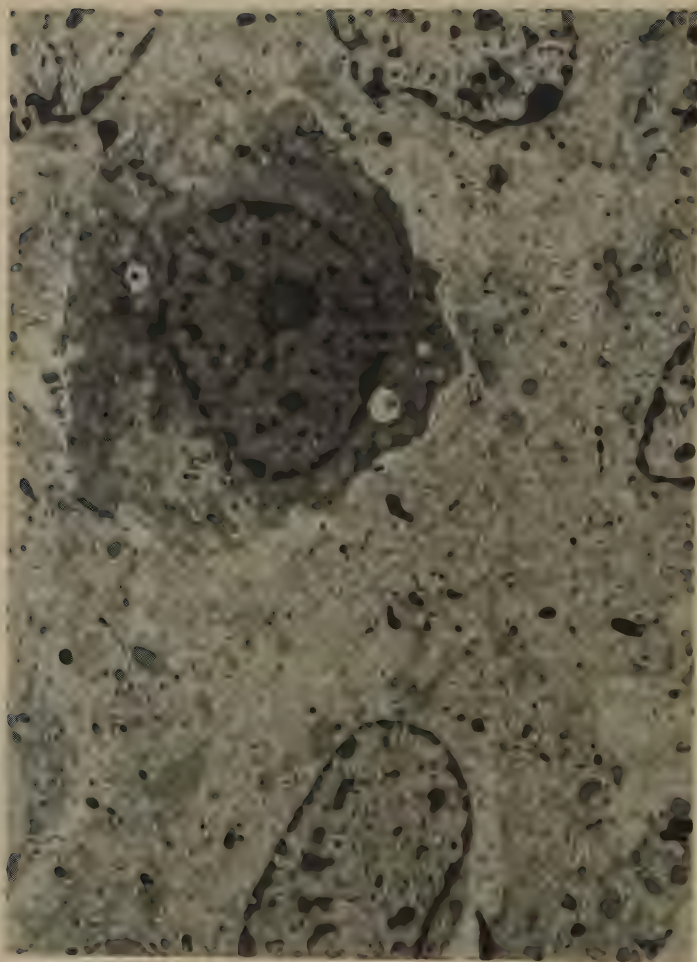


Abbildung 20: Areal eines Inselzelladenoms.

In der oberen Bildhälfte eine Zelle mit typischen
B - Granula in allen Reifungsstadien. In den umlie-
genden Zellen kleine, sehr dichte, atypische Granula.
Endvergrößerung 10 800 EM Vergrößerung 2 400
Typ II nach Creutzfeldt Fall 8 P.W.

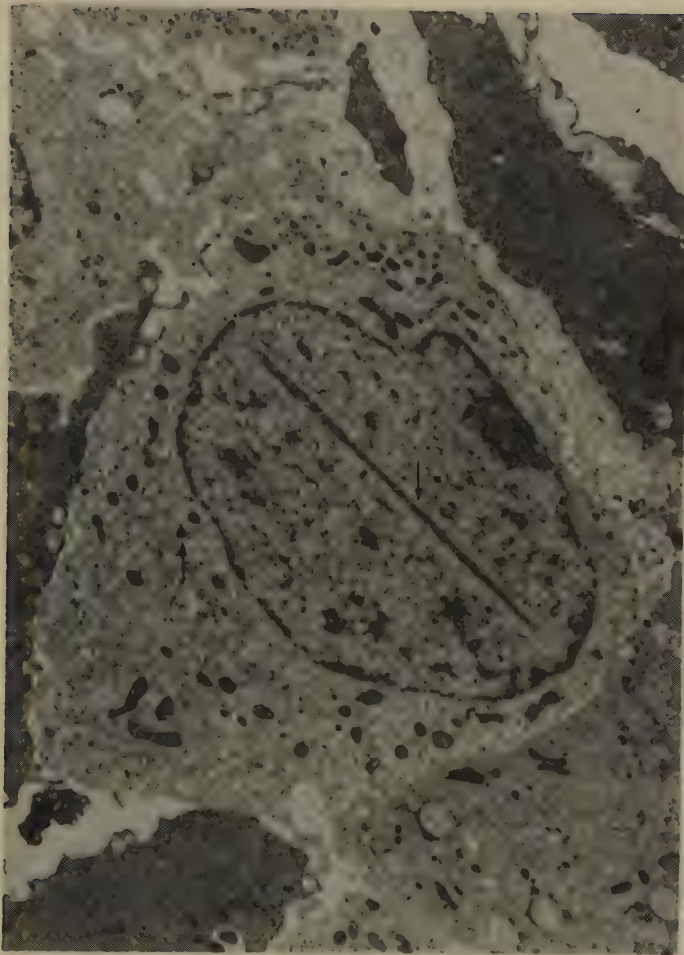


Abbildung 21: Anschnitt einer Adenomzelle mit einzelnen dichten, atypischen Granula! Im Zellkern ein Bündel paralleler Filamente!

Endvergrößerung 12 300 EM Vergrößerung 4 000

Fall 8 P.W.

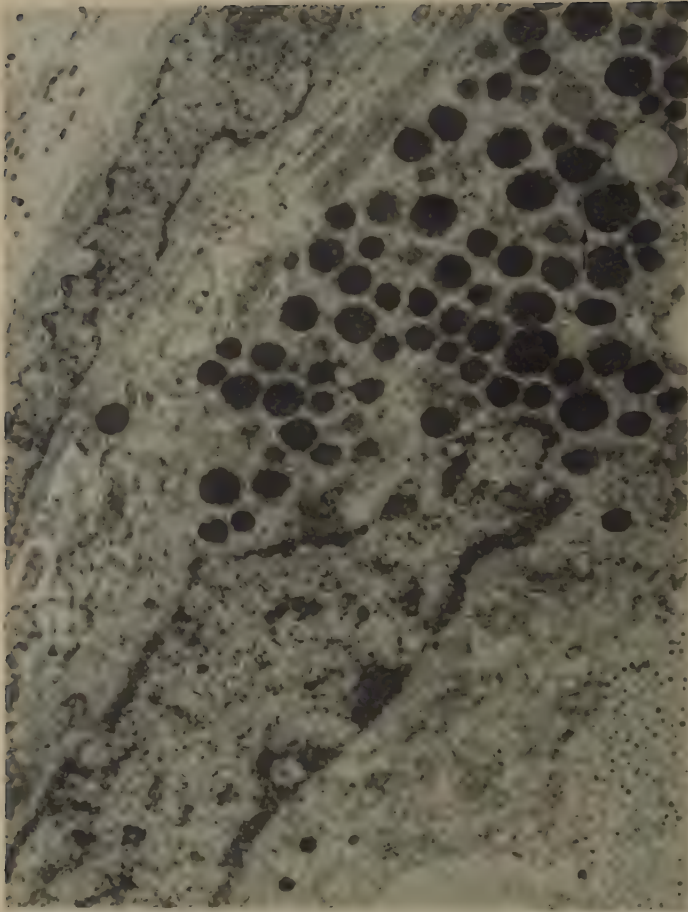


Abbildung 22: Anschnitt einer typischen A - Zelle
im sklerotisierten Randgebiet eines Inselzelladenoms.
Relativ große, runde Granula mit einem sehr dichten,
runden Innenkörper. Zwischen dem Innenkörper und der
Granulummembran eine etwas weniger dichte Substanz.
Endvergrößerung 25 000 EM Vergrößerung 8 000
Fall 8 P.W.



Abbildung 23: In der Bildmitte der Anschnitt einer Zelle mit kommaförmigen, dichten, homogenen Granulat, wahrscheinlich eine EC - Zelle.

Endvergrößerung 22 000 EM Vergrößerung 8 000
Fall 8 P.W.

Fall 9a : E. W. - geboren 28.1.08
E.Nr. : 18020/76
operiert 19.7.76

Lichtmikroskopie :

Es stellt sich ein an einer Seite scharf abgekap-
seltes Geschwulstgewebe aus kleinen Inseln und
schmalen Zellstreifen dar, die den Inselzellen der
Langerhans'schen Inseln ähnlich sehen. Das Kernbild
ist sehr gleichförmig. Stellenweise finden sich fri-
sche und ältere Blutungen. Zwischen den Geschwulst-
zellen befinden sich ausgedehnte Ablagerungen eines
homogenen, z.T. auch körneligen Materials, das offen-
bar von Phagozyten aufgenommen wurde und stellenweise
ballenartig abgelagert ist. Dieses Material stellt
sich in der Kontorot-Färbung schwach positiv dar; bei
der Methylenviolett-Färbung tritt jedoch keine Metach-
somasie ein. Die Geschwulstbestandteile werden durch
die homogene Zwischensubstanz voneinander abgedrängt
und sind z.T. atrophisch.

Immunfluoreszenzmikroskopie :

Alle Tumorzellen zeigen eine starke Bindung von
fluoreszeinmarkiertem Anti-Insulin.

Beurteilung : Solides bis trabekuläres Insel-
zelladenom mit ausgeprägter Ab-
lagerung einer homogenen Zwischen-
substanz.

Elektronenmikroskopie :

Es finden sich Zellen mit hellem und mit dunklem Zytoplasma. Die Zellkerne sind unregelmäßig geformt, das Kernchromatin ist jedoch gleichmäßig verteilt. In allen Zellen finden sich ausschließlich kleine, runde, sehr dichte Granula, deren Membran eng anliegt, oft jedoch nicht abgrenzbar ist. Die Zelloberfläche ist leicht wellig. An einigen Stellen finden sich im Interstitium und perivaskulär große Mengen einer fein-fibrillären, wolkigen Interzellularsubstanz.

Beurteilung : Typ III nach der Einteilung von
Creutzfeldt



Abbildung 24: Areal eines Inselzelladenoms.
Mehrere Zellen mit teils hellem, teils dunklem Zytoplasma, alle jedoch mit ausschließlich atypischen, dichten, runden Granula. Ablagerung einer fein-fibrillären, wolkigen Substanz im Interstitium.
Endvergrößerung 6 200 EM Vergrößerung 2 400
Typ III nach Creutzfeldt Fall 9a E.W.

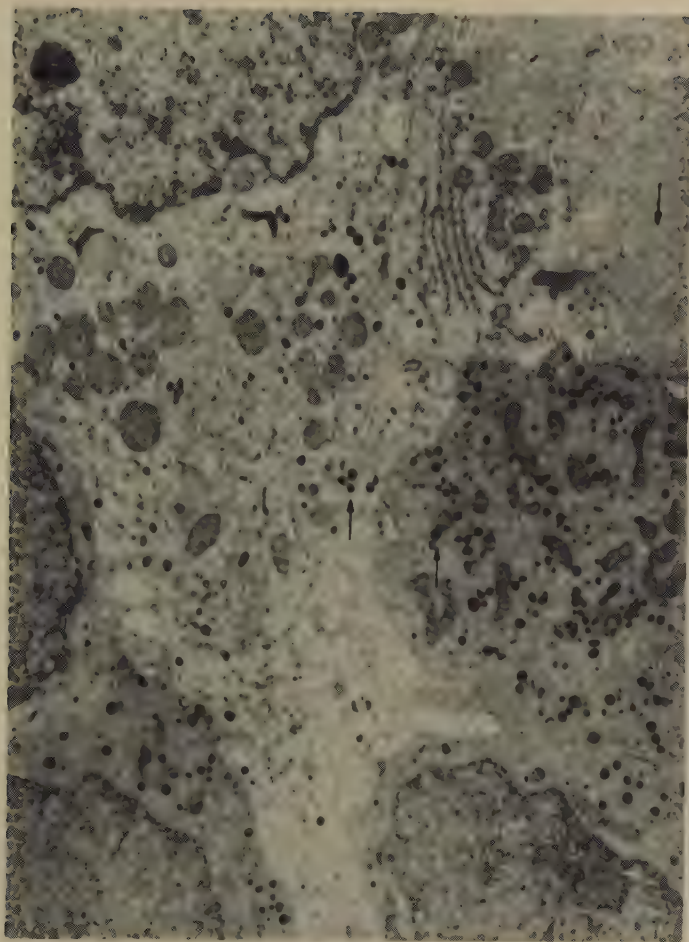


Abbildung 25: Anschnitt von vier Adenomzellen mit
teils hellem, teils dunklem Zytoplasma. Alle mit
kleinen, dichten, runden, atypischen Granula! In
der oberen rechten Bildecke Ablagerung einer fein-
fibrillären, wolkigen Interzellularsubstanz!

Endvergrößerung 16 000 EM Vergrößerung 6 000

Typ III nach Creutzfeldt Fall 9a E.W.

Fall 9b : E. W. - geboren 28.1.08
E.Nr. : 22992/76
operiert 20.9.76

Lichtmikroskopie :

Es stellt sich ein teilweise scharf abgekapseltes Geschwulstgewebe dar, das aus kleinen Zellen und schmalen Zellstreifen besteht, die den Zellen Langerhans'scher Inseln ähnlich sind. Abgesehen von geringen Größenunterschieden sind diese Zellen isomorph. Nur vereinzelt erkennt man Mitosen. In den Randpartien des soliden bis trabekulären Adenoms lassen sich angedeutete drüsige Strukturen erkennen. Hier sind die Kerne polymorph. Die Kerne sind unterschiedlich groß und zum Teil sehr chromatinreich. Es finden sich häufiger Mitosen. Die bindegewebige Kapsel ist an einer Stelle von Tumorzellen infiltriert.

Immunfluoreszenzmikroskopie :

Alle Tumorzellen zeigen eine starke Bindung von fluoreszeinmarkiertem Anti - Insulin.

Beurteilung : Ein wahrscheinlich multizentrisch entstandenes Inselzelladenom mit karzinomatöser Entartung und Infiltration.

Flektronenmikroskopie :

Es finden sich Zellen mit hellem und mit dunklem Zytoplasma. Die Zellkerne sind vielgestaltig und weisen Chromatinverdichtungen auf. In allen Zellen finden sich zahlreiche, unterschiedlich große, dichte, runde bis ovale Granula mit einer eng anliegenden Membran. In teils mäßig, teils stark erweiterte Interzellularräume ragen lange Zellfortsätze hinein. Die teilweise hochprismatisch angeordneten Tumorzellen bilden an mehreren Stellen Gangstrukturen aus, die an Duktuli erinnern. Um die Gefäße ist vermehrt eine fein-fibrilläre, wolkige Substanz abgelagert.

**Beurteilung : Typ III nach der Einteilung von
Creutzfeldt**

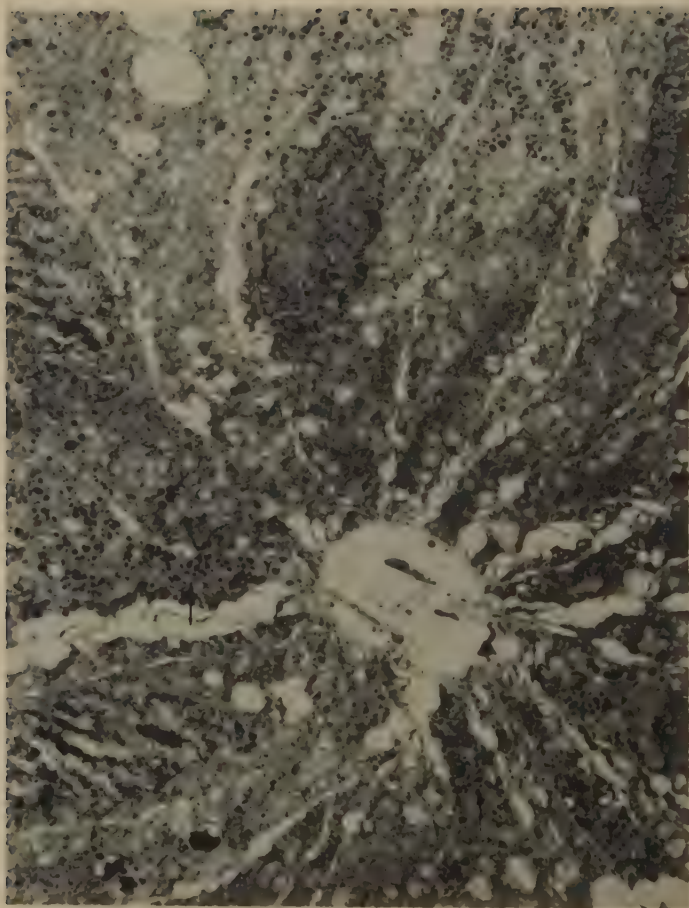


Abbildung 26: Areal eines Inselzellkarzinoms.
Zahlreiche Zellen mit unterschiedlich dicht liegenden dichten, unregelmäßig geformten atypischen Granula. Verbreiterte Interzellularspalten mit Mikrovilli der angrenzenden Zellen. Zentral eine gangartige Erweiterung des Interzellularraums.
Endvergrößerung 10 000 EM Vergrößerung 4 000
Typ III nach Creutzfeldt Fall 9b E.W.

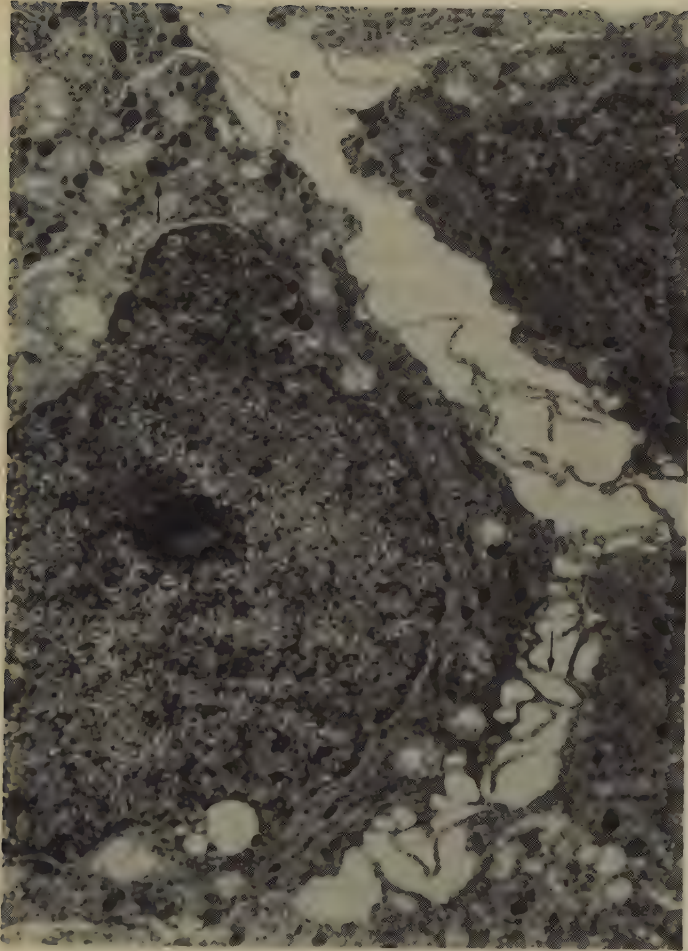


Abbildung 27: Anschnitt mehrerer Zellen mit atypischen, dichten, homogenen Granula. Dazwischen ein verbreiteter Interzellularraum mit Mikrovilli der angrenzenden Zellen.

Endvergrößerung 20 000 EM Vergrößerung 6 000
Typ III nach Creutzfeldt Fall 9b E.W.

Fall 10 : G. P. - geboren 22.12.12
E.Nr. : 22399/76
operiert 13.9.76

Lichtmikroskopie :

Es stellen sich Anteile eines regelrechten Pankreas mit regelrechten Acini und kleinen Inseln dar. Im Randgebiet findet sich eine verdickte Kapsel, darunter kollagenes Bindegewebe mit einzelnen geschrumpften Acini und noch erhaltenen Pankreasausführungsgängen. In Verbindung mit der Kapsel reicht an einer Stelle, zungenförmig in dieses Gewebe, ein epitheliales Tumorgewebe von teils soliden, teils trabekulären Strukturen hinein, dessen Zellen denen der Langerhans'schen Inseln entsprechen. Das Zell- und Kernbild ist regelmäßig und zeigt keine Mitosen. Zwischen den Tumorzellkomplexen befinden sich kleinere und größere frischnekrotische Areale ohne entzündliche Reaktion.

Immunfluoreszenzmikroskopie :

Alle Tumorzellen zeigen eine starke Bindung von fluoreszeinmarkiertem Anti - Insulin. In dem zusätzlich untersuchten normalen Pankreasgewebe zeigen die Inseln relativ viel Zellen mit einer Bindung von fluoreszeinmarkiertem Anti - Glukagon.

Beurteilung : Teils solid, teils trabekulär gewachsenes Inselzelladenom.

Elektronenmikroskopie :

Es finden sich Zellen mit hellem und mit dunklem Zytoplasma. Die Zellkerne sind rund bis unregelmäßig, das Kernchromatin ist fein verteilt. In allen Zellen finden sich zahlreiche, ausschließlich typische β - Granula. Manche Zellen weisen Mikrovilli in geringer bis mäßiger Anzahl auf. Zwischen Gruppen von Tumorzellen liegen größere Massen einer fein-fibrillären, wolkigen Substanz

Beurteilung : Typ I nach der Einteilung von
Creutzfeldt

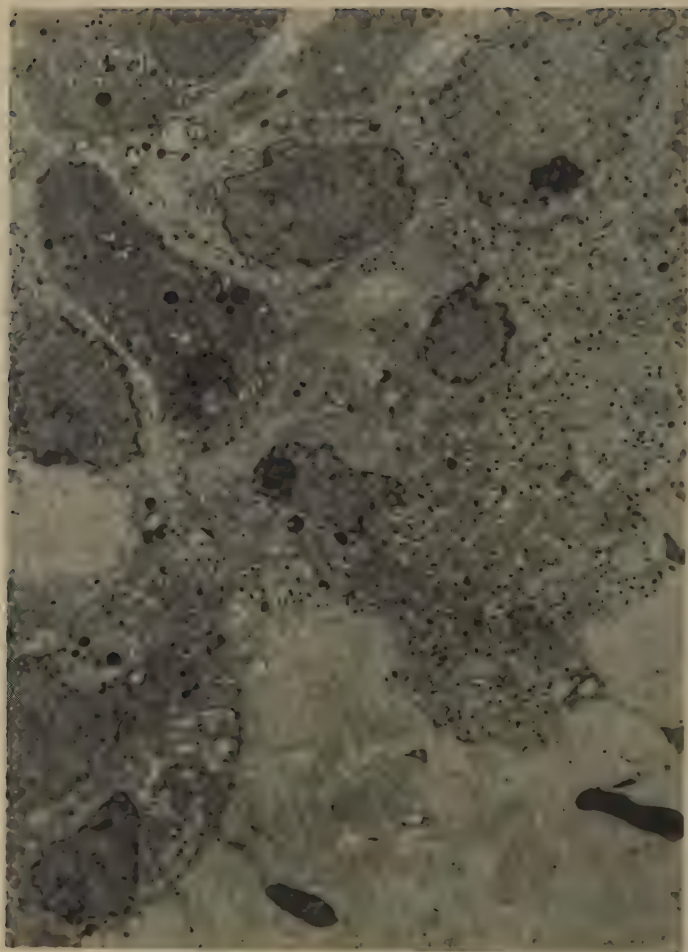


Abbildung 28: Areal eines Inselzelladenoms.

Alle Zellen mit zahlreichen, ausschließlich typischen β - Granulata: teils rundliche, exzentrisch liegende Innenkörper, teils polygonale Innenkörper. Ablagerung einer fein-fibrillaren, wolkigen Substanz im Interstitium!

Endvergrößerung 4 100

EM Vergrößerung 1 600

Typ I nach Creutzfeldt

Fall 10 G.P.



Abbildung 29: Anschnitt zweier Adenomzellen.
Zahlreiche typische B - Granula mit rundlichen,
exzentrisch liegenden Innenkörpern und mit poly-
gonalen Innenkörpern. Am oberen Bildrand Ablage-
rung einer fein-fibrillären, wolkigen Substanz.
Ausschnitt aus Bild 28.

Endvergrößerung 17 000 EM Vergrößerung 1 600
Typ I nach Creutzfeldt Fall 10 G.P.

ZUSAMMENFASSUNG DER ULTRASTRUKTURELLEN BEFUNDE

Eine Einteilung der Insulinome in vier Typen aufgrund ultrastruktureller Kriterien haben Creutzfeldt und Mitarbeiter (1973) vorgeschlagen. Sie unterscheiden den Typ I, bei dem der Tumor ausschließlich aus Zellen mit typischen β - Granula besteht, den Typ II, Tumoren mit typisch und atypisch granulierten Zellen, den Typ III, der nur Zellen mit atypischen Granula enthält, und den Typ IV, der durch das Fehlen jeglicher Granula charakterisiert ist. In unserem Untersuchungsgut finden wir den

Typ I bei zwei Adenomen (Nr. 2, 10);

Typ II bei drei Adenomen (Nr. 4, 7, 8);

Typ III bei drei Adenomen (Nr. 3, 6, 9a)
und bei zwei Karzinomen (Nr. 1, 9b);

Typ IV in keinem der von uns untersuchten
Fälle.

Bei den atypischen Granula können wir zwei Formen beobachten. Bei der häufigeren Form, beobachtet bei den Fällen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9a und 9b, wird der sehr dichte, meistens runde, selten ovale Innenkörper - auch core genannt - von einem schmalen, hellen Hof umgeben. Vereinzelt liegt die Membran dem core so dicht an, daß ein Hof nicht mehr erkennbar ist. Insgesamt erscheint diese Gruppe der atypischen Granula sehr gleichförmig.

Die zweite, seltenere Form atypischer Granula beobachten wir bei einem Teil der Zellen eines Karzinoms (Nr. 1). Bei diesen unterschiedlich großen Granula liegt die Membran den meist dichten Innenkörpern dicht an. Diese Innenkörper zeigen zentrale Aufhellungszonen, die - offenbar in Abhängigkeit von der Richtung des Anschnittes - von rundlicher oder länglicher Gestalt sein können. Bei den Aufhellungen von länglicher Gestalt ist eine angedeutete fibrilläre Substruktur zu vermuten.

In den elektronenmikroskopischen Präparaten dieses Falles (Nr. 1) können wir an wenigen Stellen neben Tumorzellen mit atypischen Granula auch normale B-Zellen erkennen. Es handelt sich hierbei jedoch um B-Zellen aus Inselgewebe in Randgebieten des infiltrativ gewachsenen Tumors, wie sich in der Lichtmikroskopie nachweisen ließ. Die Tumorzellen weisen ausschließlich atypische Granula auf. Es handelt sich demnach um einen Typ III. Auch die einzige im Fall Nr. 6 gefundene typische B-Zelle deuten wir in gleicher Weise.

Ein Adenom (Nr. 5) läßt sich nicht in das von Creutzfeldt und Mitarbeiter angegebene Schema einordnen. Der Tumor besteht überwiegend aus agranulären Zellen; selten kommen jedoch auch Zellen mit sehr wenigen atypischen und vereinzelt auch Zellen mit β - Granula vor. Besonders auffällig sind aber die zahlreichen Mikrovilli, die von der gesamten Oberfläche aller Zellen ausgehen. Die Mikrovilli ragen weit in den verteilerten Interzellularraum hinein und verschränken sich dort miteinander.

In unterschiedlich starker Ausprägung kommen Mikrovilli auch bei anderen Adenomen vor.

(Typ I Nr. 1o; Typ II Nr. 7; Typ III Nr. 6, 9a).

Bei einem Karzinom vom Typ III (Nr. 9b) fallen hochprismatische, atypisch granulierten Zellen auf, die zirkulär um gangartig erweiterte Interzellularräume angeordnet sind. Diese "pseudoduktilären" Strukturen werden ausschließlich von endokrinen Zellen gebildet. Sie sind gegen Zellen des exokrinen Pankreasgewebes und von Ausführungsgängen eindeutig abgrenzbar.

Bei der Untersuchung eines Adenoms (Nr. 2) beobachten wir in dem an das Tumorgewebe angrenzende Bindegewebe einen kleinen Drüsenausführungsgang.

Innerhalb der Basalmembran dieses Ganges kommen zwei endokrine Zellen vor. Die eine weist Granula auf, wie sie für Insulin produzierende Zellen des Inselapparates typisch sind. Die andere endokrine Zelle ist aufgrund der Granulamorphologie nicht sicher einer Funktion zuzuordnen. Sie zeigt runde, dichte, homogene Granula mit einer mäßig dicht anliegenden Membran.

In fünf Fällen (Nr. 6, 8, 9a, 9b, 1o) finden wir Ablagerungen einer fein-fibrillären, wolkigen Substanz im Interstitium, teilweise mit Bevorzugung der perivaskulären Regionen. Kollagene Faserbündel im Struma des Tumors sehen wir in zwei Fällen (Nr. 2, 7). In allen Tumoren können wir neben Zellen mit hellem Zytoplasma auch Zellen mit dunklem Zytoplasma beobachten.

DISKUSSION

Die normale B - Zelle des menschlichen Inselapparates kann allein durch die Ultrastruktur ihrer Granula eindeutig identifiziert werden. Ein meist dichter Innenkörper, auch core genannt, liegt von einem optisch leeren Hof umgeben in einer weiten Membranhülle. Dieser Innenkörper ist rundlich bis polygonal (Deconinck et al. 1971, 1972). Daneben kommen auch polygonale Innenkörper mit einer kristallinen Substruktur vor (Lacy 1961, Like 1967; Greider et al. 1970). Gelegentlich finden sich weniger dichte, runde Innenkörper, die den Membransack weitgehend ausfüllen. Diese Granulumform soll ein frühes Reifungsstadium darstellen (Lacy 1962).

Ein Teil der endokrin aktiven Tumoren des Pankreas, deren klinische Symptomatik von einem Hyperinsulinismus geprägt ist, besteht ausschließlich aus solchen "normalen" B - Zellen (Gusek und Kracht 1961, Bencosme et al. 1963, Georgsson und Wessel 1967, Creutzfeldt et al. 1973). Zwei der elf von uns untersuchten Tumoren gehören zu dieser Gruppe. Die Identifizierung dieser Tumoren und ihrer Granula bereitet auf Grund der mit normalen B - Zellen übereinstimmenden Morphologie keine Probleme (Creutzfeldt 1974). Die von uns angewandten Färbemethoden und die in einem Fall (Nr. 10) noch mögliche spezifische Immunfluoreszenz haben uns darüber hinaus bestätigt, daß es sich hierbei um Insulin produzierende Zellen handelt.

Bei neun der elf Tumoren kommen jedoch Zellen mit Granula vor, die denen normaler B - Zellen nicht ähnlich sehen. In einem Teil dieser Fälle (Nr. 4, 7, 8) sind außer atypisch granulierten Zellen auch typische B - Zellen vorhanden. Die Ultrastruktur kann hier nur aufzeigen, daß neben nicht näher bestimmbar endokrinen Zellen auch sicher Insulin produzierende Zellen vorkommen, so daß die Diagnose eines "Insulinoms" allein mit dieser Methode noch möglich ist (Creutzfeldt 1973).

Zusätzliche Schwierigkeiten entstehen, wenn einzelne Schnittebenen aus Randgebieten infiltrativ gewachsener Tumoren neben atypisch granulierten Zellen auch typische Zellen des angrenzenden normalen Inselgewebes zeigen. Eine solche Schnittebene kann einen Typ II vortäuschen, obwohl alle Zellen des Tumorgewebes ausschließlich atypische Granula aufweisen (s. Fall Nr. 1). Als diagnostische Hilfe kann in solchen Fällen einerseits das parallel angefertigte histologische Präparat und andererseits das Vorkommen exokriner Zellen dienen.

Unmöglich wird die Differentialdiagnose zwischen Insulinomen und anderen endokrinen Tumoren, wenn nur atypische Granula zu finden sind (Creutzfeldt 1974). Das ist bei vier Tumoren unserer Untersuchungsreihe der Fall (Nr. 1, 3, 6, 9a, 9b). Die Morphologie atypischen Granula allein gibt keinen Aufschluß darüber, welches Hormon in diesen endokrinen Zellen produziert wird.

So sind in Insulin produzierenden Tumoren von Greider und Mitarbeiter (1963) kleine, dichte, runde bis ovale Granula beschrieben worden. Georgsson und Wessel (1967) sahen rundliche Granula ohne Außenmembran, während Woodtli und Hedinger (1976) Granula zeigen, die denen in D - Zellen ähnlich sind. Creutzfeldt und Mitarbeiter (1973) zeigen elektronendichte, sphärische Granula mit einer dicht anliegenden oder nicht abgrenzbaren Membran.

Atypische Granula finden sich aber nicht nur in Insulinomen, sondern auch in anderen endokrin aktiven Tumoren. Creutzfeldt (1974) sowie Woodtli und Hedinger (1976) beobachteten solche Granula auch in Gastrinomen; Greider und Elliot (1964) weisen sie in den endokrinen Tumoren beim Zollinger - Ellison - Syndrom und Verner - Morrison - Syndrom nach. Frerichs und Creutzfeldt (1976) weisen darauf hin, daß die atypisch granulierten Zellen in den verschiedenen endokrin aktiven Tumoren, wie Glukagonomen, Insulinomen, Gastrinomen und Carzinoiden vorkommen können.

Im Einzelfall ist es oft unmöglich, diese morphologisch ähnlichen, chemisch jedoch verschiedenen Granula gegeneinander abzugrenzen, ohne andere Methoden zu Hilfe zu nehmen (Pearse, Welbourn 1973).

Eine erfolgversprechende Methode ist die gleichzeitige Immunfluoreszenz- und Elektronenmikroskopie an aufeinander folgenden Schnitten ein und des selben Präparatblocks, wie sie inzwischen in unserem Institut regelmäßig angewendet wird. Dazu ist eine Gewebefixierung erforderlich, die sowohl eine Immunfluoreszenz wie auch eine Elektronenmikroskopie erlaubt. Für die hier untersuchten Fälle konnte dieses Verfahren jedoch noch nicht angewendet werden.

Bei den Fällen 1 und 4 bis 10 wurden aus den verschiedenen Tumorearealen jeweils Gewebeproben in Glutaraldehyd und in Bouin'scher Lösung fixiert, so daß zumindest vergleichende elektronenmikroskopische und fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen möglich waren. Dabei zeigte sich, daß die Tumoren 1, 4, 5, 7, 9a und 9b ausschließlich Insulin produzierende Zellen aufweisen. Die Tumoren 6 und 10 enthalten daneben auch Glukagon produzierende Zellen; der Tumor 8 zeigt Insulin, Glukagon und Somatostatin produzierende Zellen. Hier ließen sich auch elektronenmikroskopisch eine A - und eine EC - Zelle nachweisen.

Die von Creutzfeldt und Mitarbeiter (1973) vorgeschlagene Einteilung der Insulinome und auch anderer endokrin aktiver Tumoren des Pankreas läßt sich, soweit es die Typen I bis III betrifft, auch auf unsere Fälle anwenden. Zusätzlich lassen sich offenbar klinische Kriterien, wie die Supprimierbarkeit der Insulinsekretion durch Somatostatin und Diazoxid,

mit der morphologischen Einteilung korrelieren. So zeichnet sich schon jetzt, vor der endgültigen Auswertung der klinischen Testergebnisse ab, daß sich der Typ I gut, der Typ III dagegen nur noch gering durch die beiden genannten Substanzen supprimieren läßt (Berger et al., 1978).

Bei einem Fall (Nr. 5) können wir uns nicht entschließen, eine Eingruppierung nach dem Schema von Creutzfeldt vorzunehmen. Die fast vollständige Entgranulierung sämtlicher Tumorzellen ließ uns zunächst an einen Typ IV denken. Dagegen spricht aber das Vorkommen einzelner weniger, größtenteils typischer, seltener auch atypischer Granula. Berücksichtigt man dann die klinischen Befunde bei dieser Patientin, die lange Zeit an der Diagnose eines Insulinoms zweifeln ließen, so repräsentiert dieser Fall keinen Typ IV, der nach Creutzfeldt und Mitarbeitern (1973) einen entdifferenzierten Tumortyp darstellt und sich in der Regel durch eine exzessive Insulinsekretion auszeichnet.

In diesem Zusammenhang scheint uns neben den Beobachtungen an den Granula die Oberflächenstruktur der Zellen für das Verständnis der funktionellen Dyskrinie von besonderem Interesse zu sein. Lacy (1967, 1970), der die Freisetzung von Insulin aus den Zellen in Form der Emiocytose nachgewiesen hat, deutet hierbei die vermehrte Bildung von Mikrovilli als ein Zeichen hoher sekretorischer Aktivität der

Zelle. Die Verbindung von extremer Mikrovillibil-
dung und weitgehender Entgranulierung könnte dem-
nach im Fall Nr. 5 auf eine besonders starke se-
kretorische Aktivität der Tumorzellen hinweisen.
Eine Entdifferenzierung der Zellen, wie sie für
den Typ IV des Creutzfeldt Schemas zu fordern wä-
re, liegt hier aber nicht vor.

Dieser Befund steht damit im Gegensatz zu der An-
sicht von Bencosme und Mitarbeitern (1963). Sie
beschreiben Zellen ohne Granula, aber mit einer
ausgedehnten Verzahnung, und sehen hierin ein Zei-
chen der Entdifferenzierung. Mikrovilli in gerin-
gerer Ausprägung finden wir sowohl bei einem
Adenom von Typ I (Nr. 10) sowie auch bei den
Adenomen (Nr. 6, 9a) und dem Karzinom (Nr. 9b),
die als Typ III klassifiziert sind.

Wir können also annehmen, daß die Mikrovillibil-
dung vorwiegend als ein Zeichen der sekretorischen
Aktivität eines Tumors zu werten ist. Dagegen
stellen die atypischen Granula offenbar eher ein
Kriterium für die Entdifferenzierung dar. Wie be-
sonders eindrucksvoll im Fall 5 gezeigt werden kann,
ist dabei die Steigerung der sekretorischen Akti-
vität nicht immer mit einer Entdifferenzierung der
Zellen gekoppelt.

Die Einteilung nach Creutzfeldt, die auf dem morphologischen Erscheinungsbild der Granula beruht, kann die sekretorische Dynamik der Tumorzellen wahrscheinlich nur unzureichend beschreiben. Solange allerdings die Insulinfreisetzung in Form der Emiocytose noch nicht bewiesen ist (Kemmler 1975), kann das Konzept von der Bedeutung der Mikrovilli, das sich auf diese Theorie stützt, nur mit gewissem Vorbehalt gelten.

Über die Abstammung der Insulin produzierenden Tumoren können wir an Hand unserer Fälle keine neuen Erkenntnisse gewinnen. Creutzfeldt und Mitarbeiter (1975) sowie Frerichs und Creutzfeldt (1976) beschreiben sowohl am Rand wie auch in der Mitte endokriner Tumoren duktuläre Strukturen. Frerichs und Creutzfeldt können jedoch weder über die genaue Funktion dieser Zellen Angaben machen, noch darüber, ob es sich um endokrine Zellen handelt oder nicht. Creutzfeldt und Mitarbeiter (1975) weisen unter Berufung auf Like und Orci (1972) darauf hin, daß proliferierendes, phylogenetisch primitives und ontogenetisch unreifes Inselgewebe dazu neigt, tubuläre Strukturen zu formen. In zwei Fällen (Nr. 6, 9b) können wir elektronenmikroskopisch pseudoduktuläre Erweiterungen der Interzellularräume und eine zirkuläre Anordnung der Tumorzellen beobachten. Eindeutig endokrine Granula von der atypischen Form, die vermehrte Bildung von Mikrovilli und das völlige Fehlen exokriner sowie duktulärer Zellen lassen eher an Stromaspalten, eventuell auch an sogenannte

"Sekretionsstrassen" bei einer gesteigerten sekretorischen Aktivität der Tumorzellen denken.

In dem angrenzenden Gewebe eines Adenoms (Nr. 2) sehen wir innerhalb der Basalmembran eines Ausführungsganges zwei endokrine Zellen. Die eine ist ihren Granula nach eindeutig als normale B-Zelle anzusehen. Die andere jedoch zeigt atypische Granula. Es stellt sich hier die Frage, ob es sich dabei um eine pluripotente Stammzelle innerhalb des APUD Systems handelt (Klöppel et al. 1974, Creutzfeldt 1974, Creutzfeldt et al. 1975, Frerichs und Creutzfeldt 1977), aus der sich sowohl die verschiedenen endokrinen Zelltypen des Inselapparates differenzieren, aus der sich aber auch die verschiedenen endokrin aktiven Tumoren entwickeln können. Eine bereits eingetretene Entartung dieser "atypisch" granulierten Zelle zu einer Tumorzelle ist nicht sicher auszuschließen. Welchen Rang und welche Funktion die "atypisch" granulierte Zelle als Stammzelle in dem APUD System einnimmt und bei welchem Differenzierungsgrad die Entartung ihren Anfang nehmen kann, ist heute noch nicht bekannt.

ZUSAMMENFASSUNG

In dem hier als Dissertation vorgelegten Teil einer gemeinsam mit Klinikern verschiedener Disziplinen durchgeführten Studie wird die Morphologie von insgesamt elf Tumoren unter besonderer Berücksichtigung ihrer Ultrastruktur dargestellt.

Die histologischen Untersuchungen bei zehn Patienten ergeben in neun Fällen ein Inselzelladenom (Nr. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9a, 10), in zwei Fällen ein Karzinom (Nr. 1, 9b). Eine Patientin, bei der zunächst ein Inselzelladenom (Nr. 9a) entfernt wurde, mußte ein zweites Mal wegen erneuter Hypoglycämien operiert werden. Die histologische Untersuchung des hierbei entfernten Gewebes ergab ein Inselzellkarzinom (Nr. 9b).

Die Einteilung in vier Tumortypen, wie sie Creutzfeldt und Mitarbeiter (1973) auf Grund ultrastruktureller Kriterien vorschlagen, können wir, soweit es die Typen I bis III betrifft, bei zehn der elf Tumoren nachvollziehen. Ein Adenom (Nr. 5) läßt sich jedoch keinem der vier Tumortypen zuordnen. Es handelt sich um Zellen ohne Granula oder seltener mit wenigen teils typischen, teils atypischen Granula. Alle Zellen dieses Tumors weisen zahlreiche Mikrovilli auf, die über die gesamte Zelloberfläche verteilt sind. Mikrovilli kommen auch in den Tumoren vom Typ I bis III in unterschiedlicher Anzahl vor. Im Gegensatz zu den atypischen Granula, die offenbar ein Krite-

rium für die Entdifferenzierung darstellen, ist die Vermehrung von Mikrovilli wahrscheinlich ein Zeichen für hohe sekretorische Aktivität.

Allein auf Grund der Ultrastruktur sind nur typische endokrine Zellen voneinander zu unterscheiden. Atypische Granula sind dagegen häufig nicht eindeutig einem bestimmten Hormon zuzuordnen. Hierzu ist eine Methode erforderlich, die Elektronenmikroskopie und Immunfluoreszenz an parallelen, aufeinander folgenden Schnittebenen erlaubt.

VERZEICHNIS DER BILDLEGENDEN

Abbildung 1: Areal eines Inselzellkarzinoms.

In fast allen Zellen kleine, dichte, runde, atypische Granula, In der Bildmitte eine Zelle mit größeren, weniger dichten Granula. Zahlreiche Mitochondrien.

Endvergrößerung 7 000 EM Vergrößerung 2 400

Typ III nach Creutzfeldt Fall 1 J.B.

Abbildung 2: Anschnitt einer Karzinomzelle mit zahlreichen kleinen, dichten, runden atypischen Granula. Ausschnitt aus Abbildung 1.

Endvergrößerung 12 000 EM Vergrößerung 2 400

Typ III nach Creutzfeldt Fall 1 J.B.

Abbildung 3: Anschnitt einer Karzinomzelle.

Granula mit rundlichen oder länglichen Aufhellungen, z.T. mit einer angedeuteten fibrillären Substruktur. Links im Bild ein erweiterter Interzellularraum mit Mikrovilli der aneinandergrenzenden Zellen.

Endvergrößerung 23 500 EM Vergrößerung 8 000

Typ III nach Creutzfeldt Fall 1 J.B.

Abbildung 4: Areal eines Inselzelladenoms.

Zellen mit zahlreichen typischen β - Granula. Starke Vakuolenbildung mit Zytoplasma. In der oberen rechten Bildecke kollagene Faserbündel.

Endvergrößerung 10 800 EM Vergrößerung 2 400

Typ I nach Creutzfeldt Fall 2 H.K.

Abbildung 5: Areal aus dem sklerosierten Randgebiet eines Inselzelladenoms. In der unteren Bildhälfte zwei endokrine Zellen innerhalb der Basalmembran eines Ausführungsganges.

Endvergrößerung 6 000 EM Vergrößerung 2 400
Fall 2 H.K.

Abbildung 6: Anschnitt zweier endokriner Zellen innerhalb der Basalmembran eines Ausführungsganges. Die dunkle Zelle in der unteren Bildhälfte mit mehreren Granula, wie sie für B - Zellen typisch sind, die größere mit atypischen endokrinen Granula.

Endvergrößerung 16 000 EM Vergrößerung 6 000
Ausschnitt aus Abbildung 5 Fall 2 H.K.

Abbildung 7: Areal eines Inselzelladenoms.

Mehrere Zellen mit sehr wenigen, dichten, runden atypischen Granula. Z.T. zahlreiche Mitochondrien.

Endvergrößerung 9 500 EM Vergrößerung 2 400
Typ III nach Creutzfeldt Fall 3 G.M.

Abbildung 8: Anschnitt mehrerer Adenomzellen mit sehr dichten, runden, atypischen Granula; geringer Spalt-
raum zwischen Innenkörper und Membran des Granulum.

Endvergrößerung 15 000 EM Vergrößerung 6 000
Typ III nach Creutzfeldt Fall 3 G.M.

Abbildung 9: Areal eines Inselzelladenoms.

Die Zellen teils mit hellem, teils mit dunklem Zytoplasma. Eine dunkle Zelle mit typischen β - Granula im oberen Bilddrittel. Die übrigen Zellen mit unterschiedlich vielen, kleinen, dichten, atypischen Granula und mit zahlreichen Mitochondrien.

Endvergrößerung 5 300 EM Vergrößerung 1 600
Typ II nach Creutzfeldt Fall 4 P.K.

Abbildung 10: Anschnitt einer Adenomzelle.

Typische β - Granula mit polygonalen Innenkörpern.

Atypische, dichte, runde Granula in den angrenzenden Adenomzellen. Ausschnitt aus Abbildung 9.

Endvergrößerung 18 000 EM Vergrößerung 6 000

Typ II nach Creutzfeldt Fall 4 P.K.

Abbildung 11: Areal eines Inselzelladenoms.

Zellen mit sehr wenigen atypischen Granula. Zahlreiche Mikrovilli an der gesamten Zelloberfläche. Verbreiteter Interzellularraum.

Endvergrößerung 5 400 EM Vergrößerung 2 000

Die Befunde erlauben keine eindeutige Zuordnung zu den von Creutzfeldt vorgeschlagenen Tumortypen.

Fall 5 A.B.

Abbildung 12: Anschnitt zweier Adenomzellen mit ausgeprägten Mikrovilli und verbreitetem Interzellularraum. In der rechten Bildhälfte eine Zelle mit sehr wenigen, dichten, runden atypischen Granula.

Endvergrößerung 24 400 EM Vergrößerung 4 000

Die Befunde erlauben keine eindeutige Zuordnung zu den von Creutzfeldt vorgeschlagenen Tumortypen.

Fall 5 A.B.

Abbildung 13: Areal eines Inselzelladenoms.

Zellen mit starker Mikrovillibildung. In der Bildmitte eine Tumorzelle mit mehreren typischen β - Granula. Die umliegenden Zellen ohne, oder nur mit wenigen kleinen, dichten, runden, atypischen Granula.

Endvergrößerung 12 200 EM Vergrößerung 4 000

Die Befunde erlauben keine eindeutige Zuordnung zu den von Creutzfeldt vorgeschlagenen Tumortypen.

Fall 5 A.B.

Abbildung 14: Areal eines Inselzelladenoms.

Zellen mit wenigen atypischen Granula, z.T. auch ohne Granula. Perivaskuläre Ablagerung einer fein-fibrillären, wolkigen Interzellulärsubstanz.

Endvergrößerung 7 000 EM Vergrößerung 2 400

Typ III nach Creutzfeldt Fall 6 M.B.

Abbildung 15: Areal eines Inselzelladenoms.

Zellen mit dichten, runden, atypischen Granula in unterschiedlicher Anzahl. In der Bildmitte ein erweiterter Interzellulärraum mit Mikrovilli der angrenzenden Zellen. Perivaskuläre Ablagerung einer fein-fibrillären, wolkigen Interzellulärsubstanz.

Endvergrößerung 12 000 EM Vergrößerung 4 000

Typ III nach Creutzfeldt Fall 6 M.B.

Abbildung 16: Areal aus dem Randgebiet eines Inselzelladenoms. Tumorzellen mit atypischen Granula.

In der unteren rechten Bildecke eine Zelle mit zahlreichen typischen β -Granula, vermutlich zu dem angrenzenden normalen Inselgewebe gehörend.

Endvergrößerung 4 000 EM Vergrößerung 1 600

Typ III nach Creutzfeldt Fall 6 M.B.

Abbildung 17: Anschnitt einer Zelle mit zahlreichen typischen β -Granula in allen Reifungsstadien, vermutlich zu dem angrenzenden normalen Inselgewebe gehörend.

Endvergrößerung 23 000 EM Vergrößerung 8 000

Fall 6 M.B.

Abbildung 18: Areal eines Inselzelladenoms.

Am rechten Bildrand und in der linken unteren Ecke je eine Zelle mit typischen β - Granula in verschiedenen Reifungsstadien, dazwischen eine Zelle mit zahlreichen dichten, homogenen, rundlichen, atypischen Granula. Z.T. leicht erweiterte Interzellularräume mit einzelnen Mikrovilli der angrenzenden Zellen.

Endvergrößerung 8 500 EM Vergrößerung 2 400
Typ II nach Creutzfeldt Fall 7 M.D.

Abbildung 19: Anschnitt zweier Adenomzellen.

In der oberen Bildhälfte eine Zelle mit zahlreichen dichten, rundlichen, atypischen Granula. In der unteren Bildhälfte eine Zelle mit typischen β - Granula, überwiegend in einem frühen Reifungsstadium.

Ausschnitt aus Abbildung 18.

Endvergrößerung 17 000 EM Vergrößerung 6 000
Typ II nach Creutzfeldt Fall 7 M.D.

Abbildung 20: Areal eines Inselzelladenoms.

In der oberen Bildhälfte eine Zelle mit typischen β - Granula in allen Reifungsstadien. In den umliegenden Zellen kleine, sehr dichte, atypische Granula.

Endvergrößerung 10 800 EM Vergrößerung 2 400
Typ II nach Creutzfeldt Fall 8 P.W.

Abbildung 21: Anschnitt einer Adenomzelle mit einzelnen dichten, atypischen Granula. Im Zellkern ein Bündel paralleler Filamente.

Endvergrößerung 12 300 EM Vergrößerung 4 000
Fall 8 P.W.

Abbildung 22: Anschnitt einer typischen A - Zelle im sklerosierten Randgebiet eines Inselzelladenoms. Relativ große, runde Granula mit einem sehr dichten, runden Innenkörper. Zwischen dem Innenkörper und der Granulummembran eine etwas weniger dichte Substanz.

Endvergrößerung 25 000 EM Vergrößerung 8 000

Fall 8 P.W.

Abbildung 23: In der Bildmitte der Anschnitt einer Zelle mit kommaförmigen, dichten, homogenen Granula, wahrscheinlich eine EC - Zelle.

Endvergrößerung 22 000 EM Vergrößerung 8 000

Fall 8 P.W.

Abbildung 24: Areal eines Inselzelladenoms.

Mehrere Zellen mit teils hellem, teils dunklem Zytoplasma, alle jedoch mit ausschließlich atypischen, dichten, runden Granula. Ablagerung einer fein-fibrillären, wolkigen Substanz im Interstitium.

Endvergrößerung 6 200 EM Vergrößerung 2 400

Typ III nach Creutzfeldt Fall 9a E.W.

Abbildung 25: Anschnitt von vier Adenomzellen mit teils hellem, teils dunklem Zytoplasma. Alle mit kleinen, dichten, runden, atypischen Granula. In der oberen rechten Bildecke Ablagerung einer fein-fibrillären, wolkigen Interzellulärsubstanz.

Endvergrößerung 16 000 EM Vergrößerung 6 000

Typ III nach Creutzfeldt Fall 9a E.W.

Abbildung 26: Areal eines Inselzellkarzinoms.

Zahlreiche Zellen mit unterschiedlich dicht liegenden dichten, unregelmäßig geformten atypischen Granula. Verbreiterte Interzellularspalten mit Mikrovilli der angrenzenden Zellen. Zentral eine gangartige Erweiterung des Interzellularraums.

Endvergrößerung 10 000 EM Vergrößerung 4 000

Typ III nach Creutzfeldt Fall 9b E.W.

Abbildung 27: Anschnitt mehrerer Zellen mit atypischen, dichten, homogenen Granula. Dazwischen ein verbreiteter Interzellularraum mit Mikrovilli der angrenzenden Zellen.

Endvergrößerung 20 000 EM Vergrößerung 6 000

Typ III nach Creutzfeldt Fall 9b E.W.

Abbildung 28: Areal eines Inselzelladenoms.

Alle Zellen mit zahlreichen, ausschließlich typischen β - Granula: teils rundliche, exzentrisch liegende Innenkörper, teils polygonale Innenkörper. Ablagerung einer fein-fibrillären, wolkigen Substanz im Interstitium.

Endvergrößerung 4 100 EM Vergrößerung 1 600

Typ I nach Creutzfeldt Fall 10 G.P.

Abbildung 29: Anschnitt zweier Adenomzellen.
Zahlreiche typische β - Granula mit rundlichen,
exzentrisch liegenden Innenkörpern und mit poly-
gonalen Innenkörpern. Am oberen Bildrand Ablage-
rung einer fein-fibrillären, wolkigen Substanz.
Ausschnitt aus Bild 28.

Endvergrößerung	17 000	EM Vergrößerung	1 600
Typ I nach Creutzfeldt		Fall 10	G.P.

LEBENS LAUF

Am 26.8.1949 wurde ich in Obernzenn, Kreis Uffenheim, geboren. Ab 1955 besuchte ich die Gebele Volksschule in München, bis meine Mutter 1958 mit mir nach Düsseldorf zog. Dort ging ich zunächst in die Salier Volksschule, ab 1960 in das Comenius Gymnasium. Im November 1965 wechselte ich in das LEH Neubeuern, nahe bei Rosenheim, über. In diesem Neusprachlichen Internat legte ich im Juni 1970 das Abitur ab.

Vom 1.7.1970 bis zum 31.12.1971 war ich beim Bayrischen Roten Kreuz in München im Unfallrettungsdienst und Krankentransport als Ersatzdienstleistender tätig.

Vom Wintersemester 1971/72 an war ich an der Universität München im Fach Physik immatrikuliert, bis ich zum Wintersemester 1973/74 eine Zulassung zum Medizinstudium an der Universität Düsseldorf erhielt.

Die ärztliche Vorprüfung habe ich am 21.3.1975, den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 30.3.1976, bestanden.

Prof. Dr. H. Müntefering,
meinem Doktorvater, danke ich herzlich
für seine beständige Anregung und Kritik,
sowie für seine Unterstützung und Hilfe.

Frau Hensel und Frau Martin
gilt mein Dank für ihre tatkräftige und
hilfreiche technische Unterstützung.

Arnold R. - Deuticke U. - Creutzfeldt W.

Immunhistologic investigations of human
insulinomas

Diabetologia 8, 250 - 259, 1972

Bencosme S.A. - Allen R.A. - Latta H.

Functioning pancreatic islet cell tumors
studied electron microscopically

Amer. J. Pathol. 42, 1 - 21, 1963

Berger M. - Berchtold P. - v. Stülpnagel A. -

Cüppers H.J. - Gries F.A. - Mitzkat H.J. -

Müller W.A. - Müntefering H. - Zimmermann H.

Association between functional and morphological
findings in functioning insulinomas

Eur. J. Clin. Invest. Abstract 1978

Bjorkmann N. - Hellerström C. - Hellman B. -

Peterson B.

The celltypes in the endocrine pancreas of human
foetus

Z. Zellforschung 72, 425 - 445, 1966

Creutzfeldt W. - Arnold R. - Creutzfeldt C. -

Deuticke U. - Frerichs H. - Track N.S.

Biochemical and morphological investigations
of 30 human insulinomas

Diabetologia 9, 217 - 231, 1973

Creutzfeldt W.

Pancreatic endocrine tumors - The riddle or
their origin and hormone secretion

Israel J. med. Science 11, 762 - 776, 1974

Creutzfeldt W. - Arnold R. - Creutzfeldt C. -
Track N.S.

Pathomorphologic, biochemical and diagnostic
aspects of gastrinomas (Zollinger - Ellison
Syndrome)

Human Pathology 6, 46 - 76, 1975

Cryer P.E. - Kissane J.

Fasting hypoglycemia, hypercalcemia and hyper-
prolactinisme. Multiple endocrine neoplasia typ I
Amer. J. Med. 57, 611 - 619, 1974

Cubilla A.L. - Hajdu S.I.

Islet cell carcinoma of the pancreas
Arch. Pathol. 99/4, 204 - 207, 1975

Deconinck J.F. - Potvliege P.R. - Gepts W.'

The ultrastructure of human pancreatic islets.
I. The islets of adults
Diabetologia 7, 266 - 282, 1971

Deconinck J.F. - van Assche F.A. - Potvliege P.R. -
Gepts W.

The ultrastructure of the human pancreatic islets.
II. The islets of neonates
Diabetologia 8, 326 - 333, 1972

Frerichs H. - Creutzfeldt W.

Hypoglycaemia I. Insulin secreting tumors
Clinics in Endocrinology and Metabolisme
Vol. 5 No. 3 Nov. 1976

Fujita T.

D - cell, the third endocrine element of the
pancreatic islet

Arch. Histol. Jap. 29, 1 - 40, 1968

Georgsson G. - Wessel W.

Vergleichende elektronenmikroskopische Unter-
suchungen normaler menschlicher Pankreasinseln
und eines hormonell aktiven Inselzell -
Carzinoms mit Hyperinsulinismus.

Zeitschr. f. Krebsforschung 69, 70 - 86, 1967

Gepts W. - De Mey J. - Marichal - Pipeleers M.

Hyperplasia of "pancreatic polypeptide" -
cells in the pancreas of juvenile diabetics
Diabetologia 13, 27 - 34, 1977

Goldenberg V.E. - Goldenberg N.S. - Benditt E.P.

Ultrastructural findings of functioning alpha
and beta cell tumors

Cancer 24, 236 - 247, 1969

Greider M.H. - Elliot D.W. - Zollinger R.M.

An electron microscope study of islet cell
adenomas

J.A.M.A. 186, 566 - 569, 1963

Greider M.H. - Elliot D.W.

Electron microscopy of human pancreatic tumors
of islet cell origin

Amer. J. Pathol. 44/1, 663 - 678, 1964

Greider M.H. - Bencosme S.A. - Lechago J.

The human pancreatic islet cells and their tumors

I. The normal pancreatic islet

Lab. Investigation 22, 344 - 354, 1970

Greider M.H. - McGuigan J.E.

Cellular localisation of gastrin in the human pancreas

Diabetes 20, 389 - 396, 1971

Greider M.H. - Rosai J. - McGuigan J.E.

The human pancreatic islet cells and their tumors

II. Ulcerogenic and diarrheogenic tumors

Cancer (Philad.) 33/2, 1423 - 1443, 1974

McGuigan J.E.

Pancreatic and extrapancreatic gastrin

Handbook of physiology Vol. 1 Sect. 7, 279 - 288, 1972

Gusek W. - Kracht J.

Elektronenmikroskopische Befunde am Inselorgan.
Siebentes Symposium der deutschen Gesellschaft
für Endokrinologie S. 109 - 118, Springer Verlag
Berlin, Heidelberg, New York 1961

Harano Y. - Kohama M. - Araki N. - Sakamoto A. -
Hoshi M. - Shichiri M. - Shima K. - Okamura J. -
Shigeta Y.

Qualitative abnormality of insulin secretion in
a case with insulinoma

Endocrinologia Jap. 22 (2.), 175 - 180, 1975

Hedinger C.

Origin and morphology of islet cell tumors
with single or multiple hormone production
Diabetes : Proceedings of the VIII Congress
of the International Diabetes Federation,
Brüssels 1973

Excerpta med. Congr. Series No. 312, p. 728,
1974

Heitz P. - Steiner H. - Halter E. - Egli F. -
Kapp J.P.

Multihormonal amyloid producing tumor of the
islets of Langerhans in a twelve year old boy.
Clinical, morphological and biochemical data
and a review of literature
Virchows Arch. Abt. A 353, 312 - 324, 1971

Heitz P. - Polak J.M. - Bloom S.R. - Adrian T.E. -
Pearse A.G.E.

Cellular origin of the human pancreatic poly-
peptide (HPP) in endocrine tumors of the pancreas
Virchows Arch. path. Anat. 21, 251 - 265, 1976

Kemmler W.

Insulin Synthesis in β - cells
Handbook of Experimental Pharmacology 32/2
p 17 - 56 (Ed.) Hasselblatt A. von Bruchhausen
F. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
1975

Kimmel J.R. - Pollock H.G. - Hazelwood R.L.

A new pancreatic polypeptide
Fed. Proc. 30, 1318, 1971

Klöppel G. - Altenähr E. - Reichel W. -

Willig R. - Freytag G.

Morphometric and ultrastructural studies in an infant with leucine - sensitive hypoglycemia, hyperinsulinisme and islet hyperplasia
Diabetologia 10, 245 - 252, 1974

Klöppel G. - Altenähr E. - Menke B.

The ultrastructure of focal islet cell adenomatosis in the newborn with hypoglycemia and hyperinsulinisme

Virchows Arch. A Path. Anat. 366, 223 - 236, 1975

Lacy P.E. - Williamson J.R.

Electron microscopy and fluorescent antibody studies of islet cell adenomas

Anat. Rec. 136, 227 - 228, 1960 (Abstr.)

Lacy P.E.

Electron microscopy of the beta cell of the pancreas

Amer. J. Med. 31, 851 - 859, 1961

Lacy P.E.

Electron microscopy of the islets of Langerhans
Diabetes 11, 509 - 513, 1962

Lacy P.E.

The pancreatic beta cell, structure and function
The New England Journal of Med. 276, 187 - 195, 1967

Lacy P.E.

Beta cell secretion - From the standpoint of
a pathobiologist

Diabetes 19, 895 - 906, 1970

Lacy P.E.

Pathology of the islets of Langerhans

Path. Annual Ed. 1 p 352 - 370, 1966

Larsson L.I. - Sundler F. - Håkanson R.

Immunohistochemical localisation of human
pancreatic polypeptide (HPP) to a population
of islet cells

Cell Tiss. Res. 156, 167 - 171, 1975

Larsson L.I. - Grimelius L. - Håkanson R. -

Rehfeld J.F. - Stalil F. - Holst J. -

Angerwall L. - Sundler F.

Mixed endocrine pancreatic tumors producing
several peptide hormones

Amer. J. Pathol. 79, 271 - 284, 1975

Larsson L.I. - Sundler F. - Håkanson R.

Pancreatic polypeptide - A postulated new
hormone : Identification of its cellular
storage site by light and electron microscopic
immuncytochemistry

Diabetologia 12, 211 - 226, 1976

Lazarus S.S. - Volk B.W.

Histochemical and electron microscopic studies
of an functioning insulinoma

Lab. Invest. 11, 1279 - 1294, 1962

Lechago J. - Bencosme S.A.

Morphologic heterogeneity in the granule population of pancreatic beta cells in several species (Abstr.)

Amer. J. Pathol. 52,2 p 43a, 1968

Lechago J. - Bencosme S.A.

The endocrine elements of the digestive system
Int. Rev. exp. Pathol. 12, 119 - 201, 1973

Like A.A.

The ultrastructure of secretory cells of the islets of Langerhans in man

Lab. Invest. 16, 937 - 951, 1967

Like A.A. - Orci L.

Embryogenesis of the human pancreatic islets :
a light and electron microscopic study

Diabetes 21 Suppl. 2, 511 - 534, 1972

Merlini D. - Caramia F.G.

Elective microscopic study of the cells of the human pancreatic islets

Rev. Int. Hepat. 16, 687 - 693, 1966

Misugi K. - Misugi N. - Sotos J. - Smith B.

The pancreatic islets of infants with severe hypoglycemia

Arch. Pathol. 89, 208 - 220, 1970

Munger B.L.

The biology of secretory tumors of the pancreatic islets

Handbook of Physiology Voll Sect7 p 305 - 314

Eds: Steiner D.F. - Freinkel N. - Washington DC

Amer. Physiol. Soc. 1972

Orci L. et al.

Cell contacts in human islets of Langerhans
J. Clinical Endocrinology 41, 841 - 844, 1975

Orci L. - Baetens D. - Dubois M.P. - Rufener C.

Evidence for the D - cell of the pancreas
secretion somatostatin hormone

Metab. Res. 7, 400 - 402, 1975

Orci L. - Baetens D. - Rufener C. - Amherd M. -

Ravazzola M. - Studner P. - Malaise-Lagae F. -
Lunger R.H.

Hypertrophy and hyperplasia of somatostatin
containing D - cells in diabetes

Proc. nat. Acad. Sci. Wash. 73, 1338 - 1342, 1976

Pearse A.G.E.

The cytochemistry and ultrastructure of poly-
peptide hormone - producing cells of the APUD
series, and the embryologic, physiologic and
pathologic implications of the concept

J. Histochem. Cytochem. 17, 303 - 313, 1969

Pearse A.G.E. - Welbourn R.B.

The apudomas

Brit. J. Hospital Medicine 617 - 624, 1973

Pieper H.J. - Creutzfeldt W.

Endokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts

Chirurg 46, 194 - 203, 1975

Polak J.M. - Pearse A.G.E. - Grimelius C. -

Bloom S.R. - Arimura A.

Growth - hormone release - inhibiting hormone in
gastrointestinal and pancreatic D - cells

Lancet I, 1220 - 1222, 1976

Rawlinson D.G. - Christiansen R.O.

Light and electron microscopic observations on a
congenital insulinoma

Cancer 32/2, 1470 - 1476, 1973

Shibasaki S. - Ito T.

Electron microscopic study on the human pancreatic
islets

Arch. histol. jap. 31, 119 - 154, 1966

Steiner H.

Endokrin aktive Tumoren mit Amyloidstroma.

Eine morphologische Untersuchung von Insulinomen
und einem Calcitonin produzierenden Tumor.

Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 348, 170 - 180,
1969

Stüeken E. - Müntefering H. - Schmidt W.A.K. -

Jansen F.-K. - Rick W.

Immunologische Darstellung der B - und A - Zellen
im Pankreas der DBA - Maus im Verlauf der EMC -
Virusinfektion

Verh. Dtsch. Ges. Path. 59, 584, 1975

Suzuki H. - Matsuyama

Ultrastructure of functioning beta cell tumors
of the pancreatic islets

Cancer 28, 1302 - 1313, 1971

Vasallo G. - Capella C. - Solcia E.

Endocrine cells of the human gastric mucosa

Z. f. Zellforschung 118, 49 - 67, 1971

Vasallo G. - Solcia E. - Bussolati G. - Polak J.M. -

Pearse A.G.E.

Non - G - cell gastrin producing tumors of the
pancreas

Virchows Arch. Abt. B 11, 66 - 79, 1972

Woodtli W. - Hedinger Chr.

Histologic characteristic of insulinomas and
gastrinomas

Virchows Arch. A Path. Anat. 371, 331 - 350, 1976

